

SEPTEMBRE 2019

/Thésaurus

**CONDUITES  
À TENIR DEVANT  
DES PATIENTS  
ATTEINTS  
D'ADÉNOCARCI-  
NOME DU  
PANCRÉAS**

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS



**ACHBT**  
ASSOCIATION DE CHIRURGIE  
HEPATO-BILIO-PANCREATIQUE  
ET TRANSPLANTATION



L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Ce document a été élaboré par l'ACHBT (Association de chirurgie hépato-bilio-pancréatique et transplantation hépatique) en partenariat avec la SIAD (Société d'imagerie abdominale et digestive), la société d'organe de la SFR (Société française de radiologie), la Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE), la Société française d'endoscopie digestive (SFED), la Fédération française de cancérologie digestive (FFCD), la Société française de chirurgie digestive (SFCD), la Société française de médecine nucléaire (SFMN), la Société française de pathologie (SFP) et l'Association francophone pour les soins oncologiques de support (AFSOS).

Il a reçu le label de l'Institut national du cancer par décision de son Président N°2019-49 en date du 02/09/2019 publiée au Bulletin officiel Santé protection sociale et solidarité.

Cela signifie que le groupe d'experts a été accompagné par les services de l'Institut et que le document a été réalisé dans le respect de la procédure de labellisation et des règles de qualité, de méthode et des règles déontologiques.

Il a bénéficié du soutien financier d'Unicancer dans le cadre du programme des recommandations.



# TABLE DES MATIÈRES

Abréviations.....	10
Liste des tableaux .....	11
Liste des figures .....	11
Liste des algorithmes .....	11
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
<b>2. MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION .....</b>	<b>14</b>
2.1. Objectifs et cibles .....	14
2.1.1. Objectifs .....	14
2.1.2. Cibles .....	14
2.2. Matériel et méthode .....	14
2.3. Sélection bibliographique .....	15
2.4. Niveau de preuve scientifique (NP) et grade de recommandations (tableau 1).....	15
2.5. Relecture externe.....	16
2.6. Actualisation des recommandations.....	16
2.7. Modalités de diffusion .....	16
2.8. Gestion des liens d'intérêt des experts.....	17
2.9. Accompagnement de l'INCa.....	17
<b>3. THÉMATIQUE 1 : DÉPISTAGE .....</b>	<b>18</b>
3.1. Questions traitées dans cette thématique .....	18
3.2. Sélection bibliographique .....	18
3.2.1. Questions 1, 2 et 3.....	18
3.2.2. Question 4 .....	19
3.2.3. Question 5 .....	19
3.3. Question 1 : Quels sont les sujets ayant un sur-risque d'adénocarcinome pancréatique ? .....	21
3.4. Question 2 : Quel sur-risque doit déclencher des mesures de dépistage ?.....	21
3.5. Question 3 : Quelles sont les indications d'une consultation d'oncogénétique ? .....	21
3.5.1. Synthèse des données de la littérature pour les questions 1, 2 et 3 .....	21
3.5.2. Conclusions de la littérature.....	26
3.5.3. Recommandations.....	26
3.6. Question 4 : Quelles sont les modalités de dépistage (examens à réaliser, périodicité) ? .....	28
3.6.1. Synthèse des données de la littérature .....	28
3.6.2. Conclusions de la littérature.....	34
3.6.3. Recommandations.....	34
3.7. Question 5 : Quelles sont les limites d'une politique de dépistage ? .....	35
3.7.1. Synthèse des données de la littérature .....	35
3.7.2. Conclusions de la littérature.....	39
3.7.3. Recommandations.....	40
3.8. Références bibliographiques.....	41
<b>4. THÉMATIQUE 2 : DIAGNOSTIC PRÉCOCE .....</b>	<b>45</b>
4.1. Questions traitées dans cette thématique .....	45
4.2. Sélection bibliographique .....	45
4.2.1. Question 6 .....	45
4.2.2. Question 7 .....	45
4.2.3. Question 8 .....	46
4.2.4. Question 9 .....	47
4.3. Question 6 : Quels sont les signes cliniques qui doivent faire évoquer un cancer du pancréas ? .....	48
4.3.1. Synthèse des données de la littérature .....	48
4.3.2. Conclusions de la littérature.....	49
4.3.3. Recommandations.....	49

4.4.	Question 7 : Dans quelles circonstances doit-on rechercher un cancer du pancréas chez un diabétique ? Quel bilan réaliser ? .....	50
4.4.1.	Synthèse des données de la littérature .....	50
4.4.2.	Conclusions de la littérature.....	52
4.4.3.	Recommandations.....	52
4.5.	Question 8 : Dans quelles circonstances doit-on rechercher un cancer du pancréas chez un patient atteint de pancréatite chronique ? Quel bilan réaliser ? .....	53
4.5.1.	Synthèse des données de la littérature .....	53
4.5.2.	Conclusions de la littérature.....	56
4.5.3.	Recommandations.....	57
4.6.	Question 9 : Dans quelles circonstances doit-on rechercher un cancer du pancréas chez un patient atteint de pancréatite aiguë ? Quel bilan réaliser ? .....	58
4.6.1.	Synthèse des données de la littérature .....	58
4.6.2.	Conclusions de la littérature.....	60
4.6.3.	Recommandations.....	60
4.7.	Références bibliographiques.....	61
<b>5.</b>	<b>THÉMATIQUE 3 : DIAGNOSTIC POSITIF .....</b>	<b>65</b>
5.1.	Questions traitées dans cette thématique .....	65
5.2.	Sélection bibliographique .....	65
5.2.1.	Questions 10 à 18 .....	65
5.2.2.	Question 19 .....	66
5.3.	Question 10 : quelles doivent être les modalités (éléments de la demande, délai de réalisation, technique d'acquisition, éléments du compte-rendu, ordre par rapport aux autres techniques) d'une TDM pour suspicion de tumeur du pancréas ? .....	67
5.3.1.	Synthèse des données de la littérature .....	67
5.3.2.	Conclusions de la littérature.....	69
5.3.3.	Recommandations.....	70
5.4.	Question 11 : quelle est la place du dosage du CA 19-9 sérique ? Y a-t-il une place pour les autres marqueurs circulants ?.....	71
5.4.1.	Synthèse des données de la littérature .....	71
5.4.2.	Conclusions de la littérature.....	74
5.4.3.	Recommandations.....	74
5.5.	Question 12 : quelles sont les indications de l'IRM dans le diagnostic positif de l'adénocarcinome pancréatique ? .....	75
5.5.1.	Synthèse des données de la littérature .....	75
5.5.2.	Conclusions de la littérature.....	77
5.5.3.	Recommandations.....	77
5.6.	Question 13 : quelles sont les indications et les modalités de l'échoendoscopie dans le diagnostic positif de l'adénocarcinome pancréatique (éléments de la demande, délai de réalisation, technique, éléments du compte-rendu, ordre par rapport aux autres techniques) ? .....	78
5.6.1.	Synthèse des données de la littérature .....	78
5.6.2.	Conclusions de la littérature.....	81
5.6.3.	Recommandations.....	81
5.7.	Question 14 : quelles sont les indications de la biopsie et le site à biopsier ? .....	82
5.7.1.	Synthèse des données de la littérature .....	82
5.7.2.	Conclusions de la littérature.....	84
5.7.3.	Recommandations.....	84
5.8.	Question 15 : comment doit-être traité un prélèvement histo/cytologique ? Résultats et performance ? .....	85
5.8.1.	Synthèse des données de la littérature .....	85
5.8.2.	Conclusions de la littérature.....	86
5.8.3.	Recommandations.....	86
5.9.	Question 16 : que faire en cas de biopsie sous échoendoscopie négative ? .....	87
5.9.1.	Synthèse des données de la littérature .....	87
5.9.2.	Conclusions de la littérature.....	87
5.9.3.	Recommandations.....	87

5.10. Question 17 : quels sont les diagnostics différentiels bénins ou malins ? Quand les suspecter, comment les confirmer ? Quelle est la place de la TEP dans le diagnostic différentiel ? .....	88
5.10.1. Synthèse des données de la littérature .....	88
5.10.2. Conclusions de la littérature.....	90
5.10.3. Recommandations.....	90
5.11. Question 18 : quel est l'ordre des examens le plus rationnel ? .....	91
5.11.1. Synthèse des données de la littérature .....	91
5.11.2. Conclusions de la littérature.....	92
5.11.3. Recommandations.....	92
5.12. Question 19 : que doit-on proposer au patient dès l'annonce de la maladie pour optimiser la réalisation des traitements et sa qualité de vie ? Évaluation des besoins (traitements symptomatiques, de soutien psychologique et social (question non traitée) .....	94
5.12.1. Synthèse des données de la littérature .....	94
5.12.2. Conclusions de la littérature.....	94
5.12.3. Recommandations.....	94
5.13. Références bibliographiques.....	95
<b>6. THÉMATIQUE 4 : BILAN D'EXTENSION.....</b>	<b>104</b>
6.1. Questions traitées dans cette thématique .....	104
6.2. Sélection bibliographique .....	104
6.2.1. Questions 20 à 22 .....	104
6.2.2. Question 23 .....	105
6.2.3. Question 24 .....	105
6.3. Question 20 : avec quels examens et dans quel délai optimal faire un bilan d'extension d'un adénocarcinome du pancréas avant RCP ? .....	107
6.3.1. Synthèse des données de la littérature .....	107
6.3.2. Conclusions de la littérature.....	108
6.3.3. Recommandations.....	109
6.4. Question 21 : Comment définir une maladie métastatique? Comment compléter les explorations en cas de cancer métastatique sur les données de la TDM ? .....	110
6.4.1. Synthèse des données de la littérature .....	110
6.4.2. Conclusions de la littérature.....	111
6.4.3. Recommandations.....	112
6.5. Question 22 : comment définir un adénocarcinome résécable, de résécabilité limite, localement avancé ? .....	113
6.5.1. Synthèse des données de la littérature .....	113
6.5.2. Conclusions de la littérature.....	114
6.5.3. Recommandations.....	114
6.6. Question 23 : quelle est la place de la TEP-FDG dans la stadification initiale de l'adénocarcinome pancréatique ? .....	115
6.6.1. Synthèse des données de la littérature .....	115
6.6.2. Conclusions de la littérature.....	117
6.6.3. Recommandations.....	117
6.7. Question 24 : quelle est la place de la laparoscopie ou coelioscopie exploratrice ? .....	118
6.7.1. Synthèse des données de la littérature .....	118
6.7.2. Conclusions de la littérature.....	120
6.7.3. Recommandations.....	120
6.8. Références bibliographiques.....	121
<b>7. THÉMATIQUE 5 : TRAITEMENT DES SYMPTÔMES OBSTRUCTIFS.....</b>	<b>125</b>
7.1. Questions traitées dans cette thématique .....	125
7.2. Sélection bibliographique .....	125
7.2.1. Questions 25 à 29 .....	125
7.2.2. Question 30 .....	126
7.2.3. Question 31 .....	126
7.3. Question 25 : quelles sont les indications du drainage biliaire avant chirurgie à visée curative ? .....	127
7.3.1. Synthèse des données de la littérature .....	127
7.3.2. Conclusions de la littérature.....	128
7.3.3. Recommandations.....	128

7.4. Question 26 : quelles doivent être les modalités techniques du drainage biliaire avant chirurgie à visée curative ? .....	129
7.4.1. Synthèse des données de la littérature .....	129
7.4.2. Conclusions de la littérature.....	131
7.4.3. Recommandations.....	131
7.5. Question 27 : quelles sont les indications du drainage biliaire avant traitement néo- adjuvant ou d'induction ? .....	132
7.5.1. Synthèse des données de la littérature .....	132
7.5.2. Conclusions de la littérature.....	132
7.5.3. Recommandations.....	132
7.6. Question 28 : quelles doivent être les modalités techniques du drainage biliaire avant traitement néo-adjuvant ou d'induction ? .....	133
7.6.1. Synthèse des données de la littérature .....	133
7.6.2. Conclusions de la littérature (cf. question 25).....	133
7.6.3. Recommandations.....	134
7.7. Question 29 : quelles sont les indications et les modalités techniques du drainage biliaire en cas de traitement palliatif ? .....	135
7.7.1. Synthèse des données de la littérature .....	135
7.7.2. Conclusions de la littérature.....	137
7.7.3. Recommandations.....	137
7.8. Question 30 : quelles sont les indications d'un traitement endoscopique ou chirurgical d'une sténose duodénale ? .....	138
7.8.1. Synthèse des données de la littérature .....	138
7.8.2. Conclusions de la littérature.....	139
7.8.3. Recommandations.....	140
7.9. Question 31 : mécanismes et traitements des douleurs (question non traitée) .....	141
7.9.1. Synthèse des données de la littérature .....	141
7.9.2. Conclusions de la littérature.....	141
7.9.3. Recommandations.....	141
7.10. Références bibliographiques.....	142
<b>8. THÉMATIQUE 6 : TRAITEMENT ONCOLOGIQUE DES FORMES LOCALISÉES .....</b>	<b>145</b>
8.1. Questions traitées dans cette thématique .....	145
8.2. Sélection bibliographique .....	145
8.2.1. Questions 32 à 34 .....	145
8.2.2. Question 35 .....	146
8.3. Question 32 : faut-il un traitement préopératoire ? Si oui, lequel, dans quel but, selon quelles modalités ?.....	148
8.3.1. Synthèse des données de la littérature .....	148
8.3.2. Conclusions de la littérature.....	164
8.3.3. Recommandations.....	165
8.4. Question 33 : quels sont les examens nécessaires à l'évaluation de la résécabilité secondaire ? .....	166
8.4.1. Synthèse des données de la littérature .....	166
8.4.2. Conclusions de la littérature.....	172
8.4.3. Recommandations.....	173
8.5. Question 34 : quels sont les critères autorisant une intervention à visée curative après traitement d'induction ? (question non traitée) .....	174
8.5.1. Synthèse des données de la littérature .....	174
8.5.2. Conclusions de la littérature.....	174
8.5.3. Recommandations.....	174
8.6. Question 35 : quelle prise en charge pour les tumeurs localement avancées non résécables d'emblée ou restant non résécables malgré le traitement d'induction ?.....	175
8.6.1. Synthèse des données de la littérature .....	175
8.6.2. Conclusions de la littérature.....	179
8.6.3. Recommandations.....	180
8.7. Références bibliographiques.....	181

<b>9. THÉMATIQUE 7 : CHIRURGIE.....</b>	<b>187</b>
9.1. Questions traitées dans cette thématique .....	187
9.2. Sélection bibliographique .....	187
9.2.1. Questions 36 à 41 .....	187
9.2.2. Questions 42 à 44 .....	188
9.2.3. Question 45 .....	189
9.3. Question 36 : comment et dans quel délai préparer le patient à la chirurgie ? .....	190
9.3.1. Synthèse des données de la littérature .....	190
9.3.2. Conclusions de la littérature.....	203
9.3.3. Recommandations.....	204
9.4. Question 37 : quelles sont les contre-indications d'ordre général à la DPC et à la SPG ? .....	205
9.4.1. Synthèse des données de la littérature .....	205
9.4.2. Conclusions de la littérature.....	211
9.4.3. Recommandations.....	212
9.5. Question 38 : quelles sont les modalités techniques d'une DPC pour adénocarcinome ? .....	213
9.5.1. Synthèse des données de la littérature .....	213
9.5.2. Conclusions de la littérature.....	216
9.5.3. Recommandations.....	217
9.6. Question 39 : quelles sont les modalités techniques d'une SPG pour adénocarcinome ? .....	218
9.6.1. Synthèse des données de la littérature .....	218
9.6.2. Conclusions de la littérature.....	220
9.6.3. Recommandations.....	221
9.7. Question 40 : quelles sont les indications des résections vasculaires au cours d'une DPC et d'une SPG ? .....	222
9.7.1. Synthèse des données de la littérature .....	222
9.7.2. Conclusions de la littérature.....	230
9.7.3. Recommandations.....	231
9.8. Question 41 : quelle sont les indications de pancréatectomie totale et/ou de résection viscérale élargie au cours d'une pancréatectomie (côlon, estomac, rein, surrénale) ? .....	232
9.8.1. Synthèse des données de la littérature .....	232
9.8.2. Conclusions de la littérature.....	233
9.8.3. Recommandations.....	233
9.9. Question 42 : que faire en cas de découverte per-opératoire de métastase(s) hépatique(s), d'une carcinose péritonéale ou d'une extension ganglionnaire rétropéritonéale ? .....	234
9.9.1. Synthèse des données de la littérature .....	234
9.9.2. Conclusions de la littérature.....	237
9.9.3. Recommandations.....	238
9.10. Question 43 : y a-t-il des indications à la chirurgie palliative programmée ? .....	239
9.10.1. Synthèse des données de la littérature .....	239
9.10.2. Conclusions de la littérature.....	242
9.10.3. Recommandations.....	242
9.11. Question 44 : quels sont les items minimaux à faire figurer dans le compte-rendu opératoire ? .....	243
9.11.1. Synthèse et conclusions des données de la littérature .....	243
9.11.2. Recommandations.....	243
9.12. Question 45 : évaluation des conséquences fonctionnelles de l'intervention .....	256
9.12.1. Synthèse des données de la littérature .....	256
9.12.2. Conclusions de la littérature.....	260
9.12.3. Recommandations.....	261
9.13. Références bibliographiques.....	262
 <b>10. THÉMATIQUE 8 : ANATOMIE-PATHOLOGIQUE DE LA PIÈCE OPÉRATOIRE .....</b>	<b>280</b>
10.1. Questions traitées dans cette thématique .....	280
10.2. Sélection bibliographique .....	280
10.2.1. Questions 46 à 49 .....	280
10.3. Question 46 : comment doit-être traitée la pièce opératoire par le chirurgien et par le pathologiste ? .....	282
10.3.1. Synthèse des données de la littérature .....	282
10.3.2. Conclusions de la littérature.....	284
10.3.3. Recommandations.....	285

10.4. Question 47 : quels sont les items minimaux à faire figurer dans le compte rendu anatomopathologique ?.....	286
10.4.1. Synthèse des données de la littérature .....	286
10.4.2. Conclusions de la littérature.....	288
10.4.3. Recommandations.....	288
10.5. Question 48 : quelle est la définition d'une résection R0 vs R1 ?.....	291
10.5.1. Synthèse des données de la littérature .....	291
10.5.2. Conclusions de la littérature.....	292
10.5.3. Recommandations.....	292
10.6. Question 49 : quelles sont les spécificités du compte-rendu anatomo-pathologique après traitement antitumoral préopératoire ?.....	293
10.6.1. Synthèse des données de la littérature .....	293
10.6.2. Conclusions de la littérature.....	294
10.6.3. Recommandations.....	294
10.7. Références bibliographiques.....	295
<b>11. THÉMATIQUE 9 : TRAITEMENT ADJUVANT .....</b>	<b>298</b>
11.1. Questions traitées dans cette thématique .....	298
11.2. Sélection bibliographique .....	298
11.3. Question 50 : après résection à visée curative, quel est ou quels sont les standards actuels du traitement adjuvant ? .....	299
11.3.1. Synthèse des données de la littérature .....	299
11.3.2. Conclusions de la littérature.....	300
11.3.3. Recommandations.....	301
11.4. Question 51 : le caractère R0 ou R1 de la résection modifie-t-il les modalités du traitement adjuvant ? .....	302
11.4.1. Synthèse des données de la littérature .....	302
11.4.2. Conclusions de la littérature.....	302
11.4.3. Recommandations.....	303
11.5. Question 52 : dans quel délai le traitement adjuvant doit-il être débuté ? Quel bilan refaire avant le début du traitement ? .....	304
11.5.1. Synthèse des données de la littérature .....	304
11.5.2. Conclusions de la littérature.....	304
11.5.3. Recommandations.....	305
11.6. Question 53 : existe-t-il des biomarqueurs prédictifs de réponse ? .....	306
11.6.1. Synthèse des données de la littérature .....	306
11.6.2. Conclusions de la littérature.....	306
11.6.3. Recommandations.....	306
11.7. Question 54 : que faire s'il s'agit d'un autre type histologique (ampullome, cholangiocarcinome, autre carcinome pancréatique) sur la pièce opératoire ?.....	307
11.7.1. Synthèse des données de la littérature .....	307
11.7.2. Conclusions de la littérature.....	308
11.7.3. Recommandations.....	308
11.8. Références bibliographiques.....	309
<b>12. THÉMATIQUE 10 : TRAITEMENT DES FORMES MÉTASTATIQUES ET DES RÉCIDIVES.....</b>	<b>313</b>
12.1. Questions traitées dans cette thématique .....	313
12.2. Sélection bibliographique .....	313
12.2.1. Questions 55 à 58 .....	313
12.2.2. Question 59 .....	314
12.3. Question 55 : en cas de forme métastatique, quel est ou quels sont les standards actuels du traitement systémique de première ligne ?.....	315
12.3.1. Synthèse des données de la littérature .....	315
12.3.2. Conclusions de la littérature.....	317
12.3.3. Recommandations.....	317
12.4. Question 56 : en cas de progression tumorale, quels sont les critères déterminant le choix du traitement de seconde ligne ? .....	318
12.4.1. Synthèse des données de la littérature .....	318

12.4.2. Conclusions de la littérature.....	320
12.4.3. Recommandations.....	321
12.5. Question 57 : dans quelles circonstances un allègement thérapeutique est-il possible ? .....	322
12.5.1. Synthèse et conclusions des données de la littérature .....	322
12.5.2. Recommandations.....	322
12.6. Question 58 : y a-t-il des indications à la chirurgie et aux traitements ablatifs pour les récidives locorégionales et les formes métastatiques ? .....	323
12.6.1. Synthèse et conclusions des données de la littérature .....	323
12.6.2. Recommandations.....	326
12.7. Question 59 : quels doivent être les soins proposés à un patient à la phase palliative et, en particulier, pour optimiser la chimiothérapie palliative ? .....	327
12.7.1. Synthèse des données de la littérature .....	327
12.7.2. Conclusions de la littérature.....	330
12.7.3. Recommandations.....	330
12.8. Références bibliographiques.....	331
<b>13. THÉMATIQUE 11 : SURVEILLANCE ONCOLOGIQUE.....</b>	<b>336</b>
13.1. Questions traitées dans cette thématique .....	336
13.2. Sélection bibliographique .....	336
13.2.1. Questions 60 à 63 .....	336
13.3. Question 60 : quelles sont les modalités de surveillance après résection à visée curative ? Y a-t-il des circonstances où la surveillance doit adopter des modalités spécifiques ?.....	337
13.3.1. Synthèse des données de la littérature .....	337
13.3.2. Conclusions de la littérature.....	340
13.3.3. Recommandations.....	340
13.4. Question 61 : quelles sont les modalités de surveillance chez un patient survivant plus de 5 ans ? ...	341
13.4.1. Synthèse des données de la littérature .....	341
13.4.2. Conclusions de la littérature.....	342
13.4.3. Recommandations.....	342
13.5. Question 62 : quelles sont les modalités de suivi pour un cancer localement avancé ? .....	343
13.6 Question 63 : quelles sont les modalités de suivi pour un cancer métastatique ? .....	343
13.5.1. Synthèse et conclusions des données de la littérature .....	343
13.5.2. Recommandations.....	343
13.6. Références bibliographiques.....	344
<b>14. COORDINATION ET GROUPE DE TRAVAIL.....</b>	<b>347</b>
14.1. Coordination .....	347
14.2. Groupe de travail .....	347
14.3. Suivi du projet par l'INCa .....	348
<b>15. RELECTEURS.....</b>	<b>349</b>
<b>16. PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE .....</b>	<b>351</b>
<b>17. ANNEXES .....</b>	<b>355</b>
17.1. Chirurgie : question 40.....	355
17.2. Équations de recherche bibliographique .....	362
17.2.1. Thématique 1 : dépistage .....	362
17.2.2. Thématique 2 : diagnostic précoce.....	364
17.2.3. Thématique 3 : diagnostic positif .....	366
17.2.4. Thématique 4 : bilan d'extension .....	367
17.2.5. Thématique 5 : traitement des symptômes obstructifs .....	370
17.2.6. Thématique 6 : traitement oncologique des formes localisées.....	371
17.2.7. Thématique 7 : chirurgie .....	373
17.2.8. Thématique 8 : anatomie pathologique de la pièce opératoire .....	375
17.2.9. Thématique 9 : traitement adjuvant .....	376
17.2.10. Thématique 10 : traitement des formes métastatiques et des récidives .....	377
17.2.11. Thématique 11 : surveillance oncologique .....	379

## ABRÉVIATIONS

ACE : antigène carcino-embryonnaire	RRC : réseaux régionaux de cancérologie
ACHBT : Association de chirurgie-hépatobiliaire et transplantation hépatique	RV : résection veineuse
ADCP : adénocarcinome du pancréas	SFCD : Société française de chirurgie digestive
AFSOS : Association francophone pour les soins oncologiques de support	SFED : Société française d'endoscopie digestive
AGD : artère gastro-duodénale	SFP : Société française de pathologie
AH : artère hépatique	SFR : Société française de radiologie
AHC : artère hépatique commune	SG : survie globale
AMS : artère mésentérique supérieure	SIAD : Société d'imagerie abdominale et digestive
CA 19-9 : antigène carbohydre 19-9	SMC : stent métallique couvert
CaPaFa : cancers pancréatiques familiaux	SMNC : stent métallique non couvert
CEBM : Center for evidence based medicine	SNFGE : Société nationale française de gastroentérologie
CPIRM : cholangiopancréatographie par imagerie par résonance magnétique	SP : stent plastique
CPRE : cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique	SPG : spléno-pancréatectomie gauche
CRT : radiochimiothérapie	SPPB : short physical performance battery
CT : chimiothérapie	SSR : survie sans rechute
CTC : <i>circulating tumor cells</i> (cellules tumorales circulantes)	TDM : tomodensitométrie
DBEE : drainage biliaire par guidage échoendoscopique	TDM-TAP : tomodensitométrie thoraco-abdomino pelvienne
DBP : drainage biliaire percutané	TEP-FDG : tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose
DNB : drain naso-biliaire	TEP-TDM : tomographie par émission de positons associée à une tomodensitométrie
DPC : duodéno-pancréatectomie céphalique	TIPMP : tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses
DPD : dihydropyrimidine déshydrogénase	TRG : tumor regression grade
DPI : déclaration publique d'intérêts	VES-13 : Vulnerable elders-13 survey
ECUS : échographie avec injection de produit de contraste ultrasonore	VMI : veine mésentérique inférieure
EE : échoendoscopie	
EUS : échoendoscopie	
EUS-FNA : ponction à l'aiguille fine sous échoendoscopie	
FFCD : Fédération française d'endoscopie digestive	
FNA : fine needle aspiration	
FNB : fine needle biopsy	
FPP : fistule pancréatique	
5 FU : 5 fluoro-uracile	
HAS : Haute autorité de santé	
HBMP : héparine de bas poids moléculaire	
IFm : indice de fragilité modifié	
INCa : Institut national du cancer	
IRM : imagerie par résonance magnétique	
LAPC : cancer du pancréas localement avancé	
MELD : model for end-stage liver disease	
MGPA : métastases ganglionnaires para-aortiques	
MGPH : métastases ganglionnaires péri-hépatiques	
NAT : traitement néo-adjuvant	
NP : niveau de preuve scientifique	
PanIN : néoplasie pancréatique intra-épithéliale	
PC : pancréatite chronique	
PCH : pancréatite chronique héréditaire	
PG : pancréaticogastrique	
PJ : pancréaticojéjunale	
RA : résection artérielle	
RAMPS : radical anterograde modular pancreatosplenectomy	
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire	
RF : radiofréquence	
RPC : recommandations pour la pratique clinique	

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b>	Niveau de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations selon la HAS .....	16
<b>Tableau 2.</b>	Risque de développer un adénocarcinome pancréatique et principaux syndromes héréditaires .....	24
<b>Tableau 3.</b>	Séquences IRM et CPIRM .....	29
<b>Tableau 4.</b>	Tableau de synthèse - dépistage .....	32
<b>Tableau 5.</b>	Coût annuel du traitement du cancer du pancréas, données PMSI MCO, 2017 .....	38
<b>Tableau 6.</b>	Activité du cancer du pancréas selon le mode de prise en charge, données PMSI MCO, France 2017 .....	39
<b>Tableau 7.</b>	Éléments du compte rendu d'après Alhawary Radiology 2014 .....	68
<b>Tableau 8.</b>	Séquences d'exploration IRM pancréatique d'après NCNN 2018 [NCCN 2018]. .....	77
<b>Tableau 9.</b>	Classification NCCN 2018 pour les tumeurs résécables, borderline et localement avancées .....	114
<b>Tableau 10.</b>	Critères d'étude concernant l'évaluation de la réponse biologique.....	171
<b>Tableau 11.</b>	Réponse biologique et résultats oncologiques.....	171
<b>Tableau 12.</b>	Résultat des stents biliaires métalliques courts avant duodéno pancréatectomie .....	195
<b>Tableau 13.</b>	Recommandations sur la prise en charge nutritionnelle préopératoire des patients opérés d'une chirurgie pancréatique selon l'ISGPS 2018 (NP4) [GIANOTTI2018]. .....	197
<b>Tableau 14.</b>	Grades nutritionnels selon la SFNPE.....	197
<b>Tableau 15.</b>	Méta-analyse de 11 études cas-témoins ou de cohorte ; 1 506 patients opérés d'un adénocarcinome pancréatique par laparoscopie ( <i>coelio</i> : n = 353) ou par laparotomie ( <i>open</i> : n = 1 153) (NP2) [RIVIERE2016] .....	218
<b>Tableau 16.</b>	Résumé des données de 2 revues systématiques comparant le « RAMPS » à la spléno pancréatectomie gauche standard (SPG) (NP2) [ZHOU2017, 4 études ; CAO2017, 6 études]. .....	220
<b>Tableau 17.</b>	Proportion de résection R1 (marge 1 mm) dans les DPC prises en charge avec un protocole standardisé (STD) ou non standardisé (NON STD). Dans les études avec plusieurs types tumoraux, si les adénocarcinomes (PAC) étaient individualisables, seules ces valeurs étaient reportées. [COPPOLA2016] et [BORZOMATI2016] ont publié la même cohorte. ....	282
<b>Tableau 18.</b>	Propositions d'adaptation de doses par les experts du sous-groupe de travail (accord d'experts) .....	317
<b>Tableau 19.</b>	Études de phase II ayant évalué une CT de 2ème ligne dans le cancer du pancréas.....	319
<b>Tableau 20 :</b>	Fréquence des résections veineuses associées aux pancréatectomies gauches dans la littérature. ....	359
<b>Tableau 21.</b>	Perméabilité des reconstructions veineuses après résection pour cancer ; littérature chronologique (ATT : anastomose termino-terminale ; PTFE : greffon prothétique). ....	360
<b>Tableau 22.</b>	Morbi-mortalité des résections veineuses (RV) au cours des duodéno-pancréatectomies céphaliques (DPC) : enquêtes nord-américaines (« American College of Surgeons - National Surgical Quality Improvement Program Database » ). .....	361
<b>Tableau 23.</b>	Meta-analyses des résections veineuses (RV) au cours des duodéno-pancréatectomies pour cancer.....	361

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b>	Figure avec ganglions numérotés – (NP4) [PEDRAZZOLI2015] .....	214
<b>Figure 2.</b>	Encrage d'une pièce de DPC et technique de la coupe axiale (issue du RCP, à adapter) .....	285
<b>Figure 3.</b>	À discuter si un CR standardisé doit être proposé en dehors de la SFP .....	289

# 1. INTRODUCTION

L'incidence de l'adénocarcinome pancréatique (ADCP) est en hausse en France métropolitaine, estimée à 14 220 cas en 2017 (7 101 cas chez les femmes et 7 119 cas chez les hommes<sup>1</sup>). L'ADCP est associé à un très mauvais pronostic (la survie nette standardisée sur l'âge était de 10 % chez la femme et de 9 % chez les hommes sur la période 2005-2010, en France métropolitaine<sup>2</sup>). Ces deux facteurs pourraient expliquer que l'ADCP deviendrait la deuxième cause de mortalité par cancer en 2030<sup>3</sup>.

Une des spécificités de l'ADCP est la complexité du parcours de soins qui fait intervenir une équipe pluridisciplinaire : médecin généraliste, radiologue, gastroentérologue, endoscopiste interventionnel, chirurgien digestif, oncologue médical, spécialiste en soins de support, oncologue radiothérapeute. Un défaut de collaboration entre acteurs, un parcours de soins dans un ordre illogique, des explorations incomplètes obligent la réalisation de nouveaux examens, allongeant ainsi le délai de traitement.

Chez les patients atteints d'ADCP, les atteintes ganglionnaires sont fréquentes et il existe une grande propension aux métastases hépatiques. Les données actuelles de la littérature et les guides de bonnes pratiques récents recommandent la TDM thoraco-abdomino-pelvienne multiphasique en première intention<sup>4</sup>. Mais l'IRM, notamment l'imagerie de diffusion, apparaît essentielle pour la détection de métastases hépatiques<sup>5,6</sup>. Les critères de non-résécabilité restent discutés en France. Les appréciations de l'extension vasculaire, de l'état général et de l'état nutritionnel (stéatose hépatique marquée, sarcopénie) sont des éléments qui doivent être pris en compte de manière standardisée et systématique dans les explorations en imagerie.

L'établissement d'un diagnostic histologique avant tout traitement est devenu très fréquent dans l'ADCP. Le choix de la technique de prélèvement relève d'une réunion de concertation pluridisciplinaire initiale (RCP), qui doit définir le plan de diagnostic (stadification) et de soins. Les prélèvements biopsiques/cytologiques par voie endoscopique peuvent idéalement être couplés avec le traitement de l'ictère (principal symptôme « obstructif » de l'ADCP) par drainage biliaire afin de raccourcir le délai de traitement. Une RCP devrait déterminer avec précision ce projet de traitement symptomatique au sein du projet thérapeutique.

Le délai entre le début des symptômes et la mise en route d'un traitement a un impact sur la pertinence des indications et probablement sur la survie. Il est nécessaire de poser les indications sur des examens d'imagerie récents<sup>7,8</sup> afin de limiter le risque de découverte per-opératoire de métastases ou de carcinomatose péritonéale. La réalisation d'interventions purement exploratrices (sans résection du fait de la découverte per-opératoire d'une contre-indication à la résection) a probablement un impact négatif sur la survie<sup>9</sup>. Il faut actuellement 6 à 9 semaines en moyenne après le premier symptôme (le délai étant fonction du type de symptômes et du type de spécialiste) pour faire le diagnostic de cancer du pancréas métastatique en France<sup>10</sup>. La première consultation avec un spécialiste en soins de support doit également intervenir rapidement pour limiter l'altération de l'état général, préjudiciable à la chirurgie si un traitement curatif est possible, ou à la chimiothérapie en cas de traitement néo-adjuvant ou palliatif.

Les patients ayant un cancer non métastatique mais non-résécable d'emblée en raison d'une extension vasculaire (tumeur borderline ou localement avancée) reçoivent classiquement aujourd'hui des traitements néo-adjuvants par chimiothérapie et/ou radiochimiothérapie, avec une diminution du stade tumoral

<sup>1</sup> Les cancers en France, édition 2017, collection Les Données, Institut national du cancer, avril 2018

<sup>2</sup> Les cancers en France, édition 2016, collection Les Données, Institut national du cancer, avril 2017

<sup>3</sup> Rahib L et al. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74(11):2913-2921.

<sup>4</sup> Patel BN et al. How the radiologist can add value in the evaluation of the pre- and post-surgical pancreas. *Abdom Imaging* 2015 ;40(8):2932-44.

<sup>5</sup> Miller et al. MRI of adenocarcinoma of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187(4):365-74.

<sup>6</sup> Barral et al. Diffusion-weighted MR imaging of the pancreas: current status and recommendations. *Radiology* 2015;274(1):45-63.

<sup>7</sup> Glant JA et al. Does the interval from imaging to operation affect the rate of unanticipated metastasis encountered during operation for pancreatic adenocarcinoma? *Surgery* 2011;150(4):607-16.

<sup>8</sup> Sanjeevi S et al. Impact of delay between imaging and treatment in patients with potentially curable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2016;103(3):267-75.

<sup>9</sup> Kneuert PJ et al. Palliative surgical management of patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma: trends and lessons learned from a large, single institution experience. *J Gastrointest Surg* 2011;15(11):1917-27.

<sup>10</sup> Hammel P et al. Care pathway of patients with metastatic pancreatic cancer in daily practice in France: Results from the REPÈRE national survey. *Bull Cancer* 2017;104(4):321-331.

permettant une résection secondaire dans à peu près 30 % des cas<sup>11</sup>. Cependant, l'évaluation de la réponse tumorale en imagerie après ce type de traitement est complexe<sup>12</sup>, en particulier s'il y a eu une radiothérapie. Des critères classiques de suivi de type RECIST paraissent insuffisants. L'évaluation de la réponse thérapeutique repose probablement sur une appréciation structurée de l'extension tumorale autour des axes vasculaires<sup>13</sup>.

L'état nutritionnel est également important tout au long du parcours du patient. L'ictère, très fréquent dans les tumeurs céphaliques, le diabète (qu'il soit d'apparition récente ou récemment déséquilibré), l'insuffisance pancréatique exocrine (plus rare sauf en cas de duodéno pancréatectomie céphalique) sont des facteurs pouvant altérer l'état nutritionnel et compromettre la faisabilité des différents traitements curatifs ou palliatifs.

Malgré les progrès de la chimiothérapie systémique, le traitement curatif repose encore sur la chirurgie d'exérèse. Mais d'une part, les indications de la chirurgie d'emblée se sont raréfiées (pour les tumeurs borderline) au profit de traitements d'induction/néoadjuvants ; d'autre part la chimiothérapie adjuvante a démontré son efficacité. Les formes métastatiques sont des contre-indications à la résection du fait du très mauvais pronostic associé aux métastases. De plus, l'altération de l'état général, majorée par une chirurgie, limiterait les possibilités de chimiothérapie. Or, une enquête déclarative française récente sur les pratiques chirurgicales montre que cette contre-indication n'est pas toujours respectée<sup>14</sup>. Pour les tumeurs borderline et localement évoluées, les indications des résections vasculaires associées (en particulier artérielles) sont encore débattues. Enfin, la chirurgie pour les formes résécables pourrait, dans l'avenir, n'intervenir qu'après une chimiothérapie néoadjuvante dont l'évaluation à large échelle va bientôt débiter en France et dans d'autres pays.

Les récurrences après résection d'adénocarcinome du pancréas sont très fréquentes (environ 65 %) et sont métastatiques et/ou locales<sup>15</sup>. La périodicité de la surveillance n'est cependant pas encore standardisée.

Le suivi nécessite une prise en soins globale et adaptée (soins de support et/ou du traitement palliatif), la préservation d'un bon état nutritionnel et une gestion adaptée des complications mécaniques d'apparition secondaire (obstruction de prothèse biliaire, sténose digestive).

Malgré des progrès récents, l'ADCP reste un cancer de très mauvais pronostic. Mais, dans les formes non opérables, la survie s'est allongée avec la chimiothérapie palliative. À côté des enjeux vitaux, la prolongation de la survie laisse désormais davantage la place à d'autres aspects des soins spécifiques (dénutrition, prévention de la maladie thrombo-embolique particulièrement fréquente dans cette maladie, gestion de la douleur, diabète, etc.) qui justifient des recommandations.

L'objectif du projet est de mettre à la disposition des praticiens des recommandations nationales de bonnes pratiques lors du diagnostic, du traitement et du suivi des patients atteints d'ADCP pour :

- standardiser la réalisation technique des examens diagnostiques et du bilan d'extension, les critères de lecture et les critères de résécabilité,
- définir les critères de non-résécabilité,
- standardiser les techniques de prélèvement et définir des critères de qualité et de lecture pour les examens anatomo-cyto-pathologiques,
- définir les indications et les modalités techniques du drainage biliaire,
- définir les critères d'évaluation de la réponse thérapeutique,
- définir la place de soins spécifiques pour lutter contre la dénutrition, l'altération de l'état général, la maladie thrombo-embolique, la gestion de la douleur et le diabète afin d'optimiser les traitements contre ce cancer tout au long du parcours de soins,
- standardiser la périodicité de la surveillance.

---

<sup>11</sup> Gillen S et al. Preoperative/néoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2011;7(4):e1000267.

<sup>12</sup> Cassinotto C et al. An evaluation of the accuracy of CT when determining resectability of pancreatic head adenocarcinoma after néoadjuvant treatment. *Eur J Radiol* 2013;82(4):589-93.

<sup>13</sup> Cassinotto C et al. Locally advanced pancreatic adenocarcinoma: reassessment of response with CT after néoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2014;273(1):108-16.

<sup>14</sup> Hammel P et al. Care pathway of patients with metastatic pancreatic cancer in daily practice in France: Results from the REPÈRE national survey. *Bull Cancer* 2017;104(4):321-331.

<sup>15</sup> Balaj C et al. CT imaging of early local recurrence of pancreatic adenocarcinoma following pancreaticoduodenectomy. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41(2):273-82.

## 2. MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION

### 2.1. Objectifs et cibles

#### 2.1.1. OBJECTIFS

L'ACHBT (Association de chirurgie-hépatobilio-pancréatique et transplantation hépatique) a élaboré des recommandations sur les conduites à tenir devant des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas, en partenariat avec la SIAD (Société d'imagerie abdominale et digestive) société d'organe de la SFR (Société française de radiologie), la SFNGE (Société nationale française de gastroentérologie), la SFED (Société française d'endoscopie digestive), la FFCD (Fédération française d'endoscopie digestive), la SFCD (Société française de chirurgie digestive), la Société française de médecine nucléaire (SFMN), la SFP (Société française de pathologie) et l'AFSOS (Association francophone pour les soins oncologiques de support). Ce projet a bénéficié d'un suivi et d'un soutien logistique de l'INCa pour leur élaboration afin d'obtenir le label de l'Institut.

#### 2.1.2. CIBLES

##### ❖ Professionnels de santé concernés par ces RPC

Ces recommandations sont destinées aux professionnels de santé impliqués dans la détection précoce, le diagnostic, le traitement et le suivi des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas : chirurgiens digestifs, hépatogastro-entérologues, oncologues médicaux, anatomo-pathologistes, médecins généralistes, médecins algologues, radiologues, radiothérapeutes, anesthésistes réanimateurs, biologistes moléculaires (plateforme oncogénomique), oncogénéticiens, gériatres, nutritionnistes, médecins de médecine nucléaire, psychiatres, pharmaciens hospitaliers ou officinaux et infirmiers.

##### ❖ Patients concernés par ces RPC

Ces recommandations concernent les patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas.

Les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses (TIPMP), lésions précancéreuses, ne sont pas traitées dans ce document.

### 2.2. Matériel et méthode

La méthodologie utilisée est celle d'élaboration de recommandations de bonnes pratiques proposée par la Haute Autorité de santé (HAS), disponible sur son site<sup>16</sup>. Il s'agit d'une méthode mixte s'appuyant à la fois sur :

- une revue exhaustive de la littérature sur les 10 dernières années (stratégie bibliographique prédéfinie, analyse critique méthodologique de la littérature, rédaction des conclusions de la littérature et leur niveau de preuve),
- l'avis argumenté des experts.

En l'absence de littérature ou lorsque le niveau de preuve des données de la littérature est jugé insuffisant et qu'il existe une hétérogénéité des pratiques, la recommandation est basée sur un avis d'experts. Le 30 mars 2017, une réunion de lancement du projet à l'INCa a permis de réunir les représentants des sociétés savantes impliquées et les coordonnateurs afin de structurer les questions cliniques en thématiques et de proposer des experts pressentis pour intégrer le groupe de travail et rédiger les textes. Un calendrier prévisionnel des grandes étapes du projet a également été défini. Soixante-trois questions cliniques ont été retenues et regroupées en 11 thématiques :

- Thématique 1 : Dépistage ;
- Thématique 2 : Diagnostic précoce ;
- Thématique 3 : Diagnostic positif ;
- Thématique 4 : Bilan d'extension ;

<sup>16</sup> [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide\\_methodologique\\_recommandations\\_pour\\_la\\_pratique\\_clinique.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_recommandations_pour_la_pratique_clinique.pdf)

- Thématique 5 : Traitement des symptômes obstructifs ;
- Thématique 6 : Traitement oncologique des formes localisées ;
- Thématique 7 : Chirurgie ;
- Thématique 8 : Anatomie pathologique de la pièce opératoire ;
- Thématique 9 : Traitement adjuvant ;
- Thématique 10 : Traitement des formes métastatiques et des récidives ;
- Thématique 11 : Surveillance oncologique.

### 2.3. Sélection bibliographique

Ce travail s'appuie sur une revue exhaustive de la littérature en langue française ou anglaise de 2007 à 2018. Les équations de recherche ont été définies par les experts avec l'appui logistique du département Bonnes pratiques de l'INCa. Les bases de données consultées étaient : *PubMed*, *Medline*, *Cochrane library*, *Cochrane database of systematic reviews*, *EMBASE*. Les équations de recherche utilisées sont présentées au sein de chaque thématique.

Les critères d'exclusion des études ont été définis a priori puis affinés à la lecture des abstracts. Les études sont exclues sur la base des critères suivants :

- études des mécanismes moléculaires,
- études de technique in vitro,
- études d'expérimentation animale,
- ainsi que les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas,
- études antérieures à 2007, sauf s'il s'agit d'études à fort impact scientifique et régulièrement citées dans les travaux plus récents.

Les membres du groupe de travail ont revu et synthétisé la littérature pour chacune des questions cliniques abordées.

### 2.4. Niveau de preuve scientifique (NP) et grade de recommandations (tableau 1)

Chaque article sélectionné par les experts a été analysé selon les principes de lecture critique. Les conclusions des articles et de l'analyse de la littérature ont ensuite été libellées de façon synthétique et un niveau de preuve a été affecté selon l'échelle proposée par la HAS (Tableau 1). Cette cotation est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats ; il est spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérées<sup>17,18</sup>. Les recommandations élaborées sont gradées en fonction du niveau de preuve scientifique des conclusions issues de la littérature sur lesquelles elles se basent (Tableau 1).

<sup>17</sup> [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide\\_methodologique\\_recommandations\\_pour\\_la\\_pratique\\_clinique.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_recommandations_pour_la_pratique_clinique.pdf)

<sup>18</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)

**Tableau 1 : Niveau de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations selon la HAS**

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Essais comparatifs randomisés de forte puissance.</li><li>▪ Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés.</li><li>▪ Analyse de décision basée sur des études bien menées.</li></ul>	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Essais comparatifs randomisés de faible puissance.</li><li>▪ Études comparatives non randomisées bien menées.</li><li>▪ Études de cohorte.</li></ul>	B Présomption scientifique
Niveau 3 <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Études cas-témoins.</li></ul>	C
Niveau 4 <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Études comparatives comportant des biais importants.</li><li>▪ Études rétrospectives</li><li>▪ Séries de cas.</li></ul>	Faible niveau de preuve

Dans un certain nombre de cas, la sélection bibliographique n'a pas retrouvé de données avec un niveau de preuve suffisant pour répondre à la question clinique. Le groupe de travail a précisé les limites des données disponibles en signalant clairement l'incertitude dans la RPC (avis d'experts).

## 2.5. Relecture externe

Les propositions de recommandations et l'argumentaire complet ont été envoyés à 126 relecteurs entre le 8 mars et le 8 avril 2019. Les relecteurs ont été identifiés par les réseaux régionaux de cancérologie et 17 sociétés savantes.

Ces relecteurs ont été sollicités par mail et leurs retours se sont faits par format électronique. L'évaluation a été réalisée à l'aide d'un questionnaire rempli en ligne (SPHINX) préparé par l'INCa.

Les retours de la relecture nationale ont été discutés lors de la dernière réunion du groupe de travail, le 9 mai 2019.

## 2.6. Actualisation des recommandations

Une veille scientifique sera effectuée par le groupe de travail tous les ans. Une actualisation se fera tous les 3 ans après la parution des recommandations. En cas de publications majeures ou de données impliquant la modification d'une ou plusieurs recommandations, une actualisation plus précoce sera proposée.

## 2.7. Modalités de diffusion

Les recommandations seront facilement identifiables sous la forme d'un résumé (synthèse). Cette synthèse sera diffusée sous forme papier dans les différents congrès nationaux des sociétés savantes impliquées.

Le thésaurus et la synthèse reprenant les conduites à tenir, seront mis à disposition en ligne et en accès libre sur les sites internet de l'INCa.

## 2.8. Gestion des liens d'intérêt des experts

Les principes de prévention et gestion des conflits d'intérêts sont fixés par :

- La loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et autres produits de santé ;
- La charte de l'expertise sanitaire, décret n°2013-413 du 21 mai 2013 ;
- Le code de déontologie de l'INCa ;
- Le dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts en vigueur à l'INCa<sup>19</sup>.

Les experts du groupe de travail ont participé *intuitu personae* et non en qualité de représentant d'un organisme, d'une société savante ou d'un groupe de professionnels.

L'Institut s'est assuré, avant leur nomination et tout au long des travaux d'expertise, que les experts proposés par le promoteur disposaient de l'indépendance nécessaire pour réaliser les travaux d'expertise demandés en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs déclarations d'intérêts, et les informations les concernant disponibles dans la base « Transparence santé »<sup>20</sup>.

L'Institut a collecté les déclarations d'intérêts, a analysé chaque lien déclaré au regard de sa relation avec l'objet de l'expertise et de son intensité, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts<sup>21</sup> au regard des points traités dans le cadre de l'expertise, et a tracé cette analyse. La commission des expertises a rendu un avis motivé au Président de l'INCa qui a décidé de la nomination des experts. Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) des experts sont publiées sur le site unique DPI-SANTE<sup>22</sup>.

## 2.9. Accompagnement de l'INCa

Le projet a été suivi par le département Bonnes pratiques de l'Institut. L'équipe de l'Institut a assuré et veillé au respect de la prévention et gestion des conflits d'intérêts, accompagné le promoteur dans le déroulement du projet sélectionné et assisté à toutes les réunions du groupe de travail.

L'Institut a apporté un soutien méthodologique et logistique à différentes étapes, notamment : aide logistique ou pour la recherche bibliographique ; accompagnement dans la gestion de projet ; mise à disposition d'outils (grilles d'analyse méthodologique, modèle d'argumentaires) ; aide sur la conception graphique, les illustrations et la réalisation de la maquette du document final.

Des points réguliers ont été organisés entre le promoteur et les correspondants INCa afin de s'assurer du respect du cahier des charges, de la note de cadrage et de la méthodologie d'élaboration.

---

<sup>19</sup> <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Acteurs-de-l-expertise>

<sup>20</sup> <https://www.transparence.sante.gouv.fr>

<sup>21</sup> Les notions de lien et de conflit d'intérêts sont définies par la charte de l'expertise sanitaire : « la notion de liens recouvre les intérêts ou les activités, passés ou présents, d'ordre patrimonial, professionnel ou familial, de l'expert en relation avec l'objet de l'expertise qui lui est confiée... Un conflit d'intérêts naît d'une situation dans laquelle les liens d'intérêts d'un expert sont susceptibles par leur nature ou leur intensité, de mettre en cause son impartialité ou son indépendance dans l'exercice de sa mission d'expertise au regard du dossier à traiter. »

<sup>22</sup> <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>

## 3. THÉMATIQUE 1 : DÉPISTAGE

### 3.1. Questions traitées dans cette thématique

**Question 1** : Quels sont les sujets ayant un surrisque d'adénocarcinome pancréatique ?

**Question 2** : Quel surrisque doit déclencher des mesures de dépistage ?

**Question 3** : Quelles sont les indications d'une consultation d'oncogénétique ?

**Question 4** : Quelles sont les modalités de dépistage (examens à réaliser, périodicité) ?

**Question 5** : Quelles sont les limites d'une politique de dépistage ?

### 3.2. Sélection bibliographique

#### 3.2.1. QUESTIONS 1, 2 ET 3

##### ❖ Équation de recherche bibliographique

Les questions 1 et 2 portant sur des notions de surrisque, une seule équation de recherche a été construite pour y répondre. La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (Équation 1).

**Pour la question 3, la sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (**

Équation 2).

La recherche a été complétée par la revue des références contenues dans les articles.

##### ❖ Critères de sélection des études

Population à risque concernée : sujets adultes

Facteurs de risque concernés : tabac, obésité et syndrome métabolique, diabète, pancréatite chronique, cancers pancréatiques familiaux, syndromes héréditaires, alcoolisme chronique, régime alimentaire, ethnie, allergie/atopie et maladies auto-immunes, ulcère gastrique/infection par Helicobacter pylori, maladies bucco-dentaires, médicaments, hormones sexuelles, facteurs reproductifs, groupe sanguin

Types d'études retenus : restriction aux méta-analyses, revues de la littérature et essais cliniques de toutes phases

Critères de jugement retenus : risque de cancer du pancréas, risque d'adénocarcinome du pancréas

##### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 151 références issues des 2 équations de recherche bibliographique, 90 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- hors sujet ;
- pathologies non retenues : études sur tumeurs neuro-endocrines (TNE), tumeurs pseudopapillaires et solides du pancréas (TPSP), tumeurs intracanalaires papillaires mucineuses du pancréas (TIPMP) ;
- types d'études : les articles de recherche translationnelle, études de faible robustesse.
- Par la suite, 52 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 9 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 38 références complémentaires ont été intégrées principalement issues des références bibliographiques des articles sélectionnés (dont 2 provenant d'autres équations de recherche du projet).

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 47 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 3.2.2. QUESTION 4

#### ❖ Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (Équation 3).

Un article complémentaire a également été inclus dans cette sélection. Il s'agit de la référence VASEN2016 qui est citée dans une méta-analyse en cours de rédaction sur le screening des cancers pancréatiques familiaux dont Mme VULLIERME est coauteur.

La recherche a été complétée par la revue des références contenues dans les articles et une recherche sur Pubmed avec les mots-clés "familial pancreatic carcinoma", "hereditary pancreatic cancer", "high risk individuals", "screening".

#### ❖ Critères de sélection des études

Population à risque : sujets adultes présentant les facteurs de risque suivants : pancréatite chronique, infiltration graisseuse du pancréas (lipomatose ou atrophie adipeuse), obésité, néoplasies pancréatiques intra-épithéliales (PanIN), haut risque de cancer familial

Du fait des spécificités des tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) qui sont l'objet d'une littérature très abondante et de plusieurs recommandations internationales, ce sujet n'a pas été étudié dans le présent référentiel.

Techniques de l'imagerie : échocendoscopie (EUS), imagerie par résonance magnétique (IRM), tomodensitométrie (TDM), cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE), cholangiopancréatographie par résonance magnétique (CPIRM)

Types d'études retenus : restriction aux méta-analyses et revues de la littérature

Critères de jugement retenus : performances diagnostiques, taux de cancer dépisté précocement, survie, anxiété, coûts

#### ❖ Résultat de la sélection bibliographique

Parmi les 89 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 68 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- hors sujet ;
- pathologie non retenue : études sur tumeurs neuro-endocrines (TNE), tumeurs pseudopapillaires et solides du pancréas (TPSP) ;
- types d'études : les revues non systématiques de la littérature, faible robustesse.

Par la suite, 20 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; un article a donc été conservé pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 26 références complémentaires ont été intégrées principalement issues des références bibliographiques des articles sélectionnés (dont 12 provenant d'autres équations de recherche du projet).

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 27 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 3.2.3. QUESTION 5

#### ❖ Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (

Équation 4).

Un article complémentaire a également été inclus dans cette sélection. Il s'agit de la référence VASEN2016 qui est citée dans une méta-analyse en cours de rédaction sur le screening des cancers pancréatiques familiaux dont Mme VULLIERME est coauteur.

La recherche a été complétée par la revue des références contenues dans les articles et une recherche sur Pubmed avec les mots-clés "familial pancreatic carcinoma", "hereditary pancreatic cancer", "high risk individuals", "screening".

#### ❖ Critères de sélection des études

Population à risque : sujets adultes

Types d'examens/d'interventions : dosage CA 19-9, échoendoscopie, IRM, TDM, CPIRM

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas

Critères de jugement retenus : performances diagnostiques (efficacité), coûts (efficience), faisabilité (accès aux techniques d'imagerie, impact psychologique et professionnel, stress organisationnel)

#### ❖ Résultat de la sélection bibliographique

Parmi les 80 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 50 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- hors sujet ;
- pathologie non retenue : études sur tumeurs endocrines, tumeurs kystiques ;
- population : études avec un nombre de patients/effectif inclus insuffisant ;
- types d'études : revues non systématiques de la littérature.

Par la suite, 22 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 8 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 14 références complémentaires ont été intégrées principalement issues des références bibliographiques des articles sélectionnés (dont 3 provenant d'autres équations de recherche du projet).

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 22 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 3.3. Question 1 : Quels sont les sujets ayant un surrisque d'adénocarcinome pancréatique ?

### 3.4. Question 2 : Quel surrisque doit déclencher des mesures de dépistage ?

### 3.5. Question 3 : Quelles sont les indications d'une consultation d'oncogénétique ?

#### 3.5.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE POUR LES QUESTIONS 1, 2 ET 3

##### Facteurs de risque clairement identifiés d'adénocarcinome du pancréas

On dénombre : les altérations génétiques s'intégrant dans un syndrome génétique (qui explique 10 % des cas), le tabac, le diabète, la pancréatite chronique et l'obésité.

##### Tabac

Le principal facteur de risque environnemental est le tabagisme, risque qui augmente avec la durée et la sévérité de l'exposition. Le risque global de cancer du pancréas pour les fumeurs actifs ou sevrés était évalué respectivement à 1,74 (1,61 - 1,87) et à 1,2 (1,11 - 1,29). Fumer augmente de 75 % le risque de cancer du pancréas par rapport aux non-fumeurs, et le risque persiste au minimum 10 ans après l'arrêt du tabac (NP1) [IODICE2018], (NP2) [HEINEN2010].

On estime que dans une population où la prévalence du tabagisme est de 30 %, la proportion de cancers du pancréas attribuable au tabagisme est estimée à 20 %. La toxicité particulière de la nicotine est bien connue ; son inhalation chez le rat est responsable de la surexpression de médiateurs pro-inflammatoires tels que le MIP-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et le TGF- $\beta$ . Parmi les mécanismes décrits, les composés N-nitroso, formés à partir de la nicotine par nitrosation au cours de la croissance des plants de tabac, ont permis d'induire des lésions d'adénocarcinome du pancréas dans des modèles animaux de hamsters. Le rôle particulier de la nitrosamine 4 - (méthylnitrosamino) -1 - (3-pyridyl) - 1-butanone (NNK) dans la carcinogenèse pancréatique a été décrit comme exerçant un effet génotoxique sur les cellules par lésions de l'ADN et formation de mutations de KRAS, mais également par un effet pro-prolifératif sur l'épithélium des canaux pancréatiques par activation  $\beta$ -adrénergique des récepteurs de l'EGF (NP2) [HECHT2006].

##### Obésité et syndrome métabolique

Un certain nombre d'études rétrospectives et prospectives, ainsi que des méta-analyses, ont confirmé qu'obésité et cancer du pancréas étaient associés de façon significative (et ce indépendamment de la présence d'un diabète ou d'un syndrome métabolique associés) (NP1) [RENEHAN2008].

L'une des plus grandes études prospectives a analysé les variables anthropométriques de patients et le risque de cancer du pancréas en 2008 chez plus de 495 000 hommes et femmes âgés de 50 à 71 ans aux Etats-Unis. Le risque de cancer du pancréas est augmenté de 45 % chez les patients ayant un IMC > 35 par rapport aux patients ayant un IMC de 18,5 à 25 (IC95 % : 1,4-2,2 ; p = 0,02) (NP1) [STOLZENBERG2008A]. Le risque élevé de cancer chez les personnes obèses est expliqué par un probable syndrome inflammatoire systémique chronique de faible intensité dû à une synthèse de médiateurs pro-inflammatoires par le tissu adipeux. De plus, les patients obèses présentent des niveaux circulants plus faibles de molécules anti inflammatoires telles que les adipokines et adiponectines (NP2) [STOLZENBERG2008], (NP1) [STOLZENBERG2008A].

Une méta-analyse décrit un risque relatif de développer un cancer du pancréas augmenté de 1,11 lors d'une augmentation de 10 centimètres du tour de taille (95 % CI 1,05-1 ; 18) et lors d'une augmentation du ratio tour de taille/ tour de hanche de 0,1, il est de 1,19 (95 % CI 1,09-1,31) (NP1) [STOLZENBERG2008A].

Il existe non seulement un lien entre obésité et cancer du pancréas mais aussi, obésité androïde et cancer du pancréas comme confirmé dans l'étude ayant montré l'association entre présence de PanIN (lésions précancéreuses, Pancreatic Intraepithelial Neoplasia) et obésité androïde (NP4) [REBOURS2015].

L'accumulation de graisse viscérale entraîne (i) une insulino-résistance avec augmentation des taux circulants d'insuline et de facteur analogue à l'insuline (IGF-1), (ii) une inflammation chronique systémique due à une synthèse de médiateurs pro-inflammatoires, (iii) une dérégulation de la sécrétion d'adipokines par les adipocytes et (iv) une altération dans la sécrétion des hormones sexuelles (NP2) [VANKRUIJSDIJK2009]. Les

médiateurs ainsi sécrétés favorisent la carcinogenèse par l'activation de voies oncogéniques (notamment, des MAP kinases, de PI3K/mTOR et de STAT3) et l'induction de dommages de l'ADN par la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (NP4) [VANKRUIJSDIJK2009]. La graisse viscérale se comporterait donc comme un organe sécréteur de substances pro-tumorales. À l'inverse, l'activité physique, par son action bénéfique sur la quantité et la fonction de la graisse viscérale, aurait un effet protecteur, diminuant d'environ 10 % le risque d'adénocarcinome pancréatique ((NP2) [BEHRENS2015] [FARRIS2015]).

### **Diabète**

La relation entre diabète et cancer est complexe car le diabète est un facteur de risque établi de cancer du pancréas mais est également un phénomène « paranéoplasique », d'apparition fréquente dans les 3 années précédant le diagnostic de cancer. Des études ont montré que l'insulino-résistance ou des hyperglycémies provoquées et répétées sont associées au cancer du pancréas (NP3) [KOWALSKA2008].

Une étude de cohorte de près de 1,3 million de patients suivis pendant 10 ans a permis de constater que les patients ayant des taux de glycémie à jeun supérieurs à la normale (> 140 mg / dL) ont également le plus grand taux de mortalité par cancer après ajustement sur la consommation de tabac et d'alcool. Le cancer du pancréas est le cancer pour lequel cette association est la plus forte. Le risque est de 1,91 (95 % IC : 1,52-2,41) chez les hommes et de 2,05 (95 % IC : 1,43-2,93) chez les femmes (NP1) [JEE2005].

L'insuline et l'« insulin-like growth factor » sont les 2 responsables incriminés dans l'augmentation du risque de cancer par la stimulation de la prolifération tumorale par la voie de la tyrosine kinase. On note une augmentation de l'expression des récepteurs de l'insuline au niveau tumoral (NP4) [BOYD2003].

### **Pancréatite chronique**

Indépendamment de son origine et du lien éventuel avec le tabagisme, la pancréatite chronique (PC) est un facteur de risque d'adénocarcinome du pancréas. En 1993, une première série multicentrique rapportait le suivi de patients issus de 6 pays occidentaux de 1946 à 1989 avec un suivi médian de 7 ans. Un surrisque de cancer du pancréas était trouvé avec un ratio d'incidence standardisé (SIR) de 16,5 [11,1 - 23,7]. Dix ans après les premiers symptômes de la PC, le taux de risque de cancer était de 1,8 % (NP2) [LOWENFELS1993]. Une seconde étude monocentrique avec une période d'inclusion de 1973 à 1997 et un suivi médian de 9 ans, rapportait un risque de cancer du pancréas estimé à 4 % après 20 ans d'évolution de la PC. Le SIR était estimé à 27 [7,3-68,3]. Tous les patients étaient alcooliques chroniques et présentaient des critères morphologiques de PC (calcifications pancréatiques parenchymateuses ou intracanalaires et/ou anomalies canalaire) (NP2) [MALKA2002]. Bien qu'il existe un réel surrisque par rapport à la population générale, un dépistage systématique au cours de la pancréatite chronique alcoolique n'est pas recommandé car le risque absolu reste limité, les protocoles de dépistage sont lourds et manquent d'efficacité. Enfin, le risque majeur de mortalité dans cette population est représenté par les complications liées à la PC elle-même : diabète (3 à 24 % des décès), complications des pancréatites aiguës sur pancréatite chronique, et surtout complications de l'alcoolisme et du tabagisme chronique telles que la cirrhose, les cancers ORL et de l'œsophage... ([LOWENFELS1993], [MALKA2002] (NP3)).

Au cours de la pancréatite chronique héréditaire (PCH), le risque de cancer est largement supérieur à celui de la PC d'origine alcoolique. La durée d'évolution plus importante de la PC et une exposition plus longue aux phénomènes inflammatoires, évoluant depuis l'enfance, constituent l'explication la plus probable. La première série internationale (10 pays en Europe, au Japon et aux Etats-Unis) a inclus 246 patients ([LOWENFELS1997], [LOWENFELS2000] (NP3)). Les analyses génétiques réalisées étaient disponibles pour 30 % des patients (gène PRSS1). Huit cancers étaient diagnostiqués. Le taux standardisé d'incidence (SIR) estimé de cancer était de 53 (23-105). Le risque augmentait avec l'origine paternelle de la transmission des mutations de PRSS1 (NP2) [LOWENFELS2000]. Une deuxième étude provenant d'Europe (14 pays) comprenait 418 patients [HOWES2004] (NP3). Un cancer du pancréas était diagnostiqué chez 26 patients, confirmé par un examen histologique (biopsie ou pièce chirurgicale) chez 15 patients (57 %). Les risques globaux cumulés de cancer étaient respectivement de 9,8 % [3,6-16] et 18,8 % [8,6-29] à l'âge de 60 et 70 ans. Les SIR estimés après ajustement sur l'âge et les gestes chirurgicaux éventuels étaient respectivement de 67 [50-82], 72 [46-97] et 60 [37-83] pour la population totale, les hommes et les femmes [HOWES2004] (NP2). Enfin, dans l'étude française réalisée à partir de la cohorte nationale de patients atteints de PCH ([REBOURS2009], [REBOURS2008] (NP3)), les risques cumulés de cancer du pancréas à 50, 60 et, 75 ans étaient respectivement de 10 % (IC 95 %, 1 %-18 %), 18,7 % (IC 95 % : 3 %-32 %) et 53,5 % (IC 95 % : 7 %-76 %). La PCH était associée à un risque élevé relatif et absolu de cancer par rapport à la population générale (SIR: 87 - IC 95 % : 42-114). Selon le sexe, le SIR était

respectivement de 69 (IC 95 % : 25-150) et 142 (IC 95 % : 38-229), chez les hommes et les femmes. Le type de mutation de PRSS1, l'origine de la transmission des mutations de PRSS1 ou la présence d'autres types de mutations des gènes CFTR et SPINK1 n'étaient pas associés à un risque accru de cancer, contrairement au diabète (risque relatif : 13; IC 95 % : 3-65) et au statut de fumeur. Le risque relatif de cancer chez les fumeurs était de 8,55 (IC 95 % : 1-70), avec un risque cumulé supérieur à 50 % à 70 ans.

En cas de mutations du gène SPINK1, qui code pour un inhibiteur du trypsinogène cationique, de transmission autosomique récessive ainsi que de CFTR, codant pour un canal chlore impliqué dans la mucoviscidose maladie, le risque de cancer du pancréas est moins bien connu. Cependant, il existe un surrisque clair comme démontré dans l'étude de 2007 basée sur les registres américains du SEER sur une population de plus de 28 000 patients ayant une mucoviscidose. Le risque relatif de cancer était de 5,3 (IC 95 % : 2,4-10,1) (NP2) [MAISONNEUVE2007].

En cas de pancréatite chronique auto-immune, il existe probablement un risque de cancer mais rare et mal documenté sous forme de quelques séries de cas sans estimation à large échelle disponible.

### **Cancers pancréatiques familiaux**

Les cancers pancréatiques familiaux (CaPaFa) représentent 5 % - 10 % des cas de cancers du pancréas et sont définis par l'existence d'un cancer chez au moins 2 apparentés au premier degré ou de 3 apparentés quel que soit le degré de parenté. Dans ces agrégations familiales, une mutation germinale n'est identifiée que dans environ 15 % des cas ; pour les autres, il existe une forme syndromique avec des mutations germinales de la voie BRCA-Fanconi (gènes BRCA1/2, PALB2, ATM, FANC), ou atteints d'un syndrome de Peutz-Jeghers (gène LKB1/STK11), d'une pancréatite chronique héréditaire (gène PRSS1), d'un mélanome familial multiple (gène p16/CDKN2A) ou d'un syndrome de Lynch.

D'une manière générale, le risque de développer un ADCP augmente avec le nombre d'apparentés atteints dans la famille, avec un risque relatif standardisé d'environ 4-6 chez les sujets ayant 1-2 apparentés atteints, et jusqu'à 20-40 chez les sujets ayant  $\geq 3$  apparentés au premier degré atteints de cancer ([DEMESTIER2016], [CANTO2013] (NP3)).

Ainsi on distingue :

- les formes dites syndromiques, en lien avec une anomalie moléculaire, généralement à transmission autosomique dominante, associée à une augmentation du risque d'autres cancers ;
- les agrégations familiales non syndromiques de cancers du pancréas, au sein d'une même famille.

Dans ces 2 cas, une consultation d'oncogénétique doit être proposée au patient.

L'objectif d'une consultation d'oncogénétique est de poser le diagnostic de cancer de forme héréditaire et/ou de faire une étude moléculaire afin d'identifier la mutation causale, et ainsi :

- confirmer, sur une base moléculaire, le diagnostic évoqué,
- proposer un protocole de dépistage adapté,
- proposer la réalisation d'un test moléculaire ciblé aux apparentés à risque (si l'anomalie moléculaire a été mise en évidence).

À noter que l'absence d'identification d'une anomalie constitutionnelle ne permet pas d'éliminer le diagnostic de forme héréditaire. Ce diagnostic est alors basé sur des critères généalogiques, les antécédents personnels et familiaux du patient. Le déterminisme n'est alors pas connu (altération d'un ou de plusieurs gènes non encore identifiés).

**Tableau 2 : Risque de développer un adénocarcinome pancréatique et principaux syndromes héréditaires**

Syndrome	Gène	Risque relatif	Risque de cancer à 70 ans (%)	% parmi les CAPAFA
Pas d'antécédent familial		1	0,5-1	?
2 apparentés au premier degré atteint d'AP	Inconnu	5-7	5-12	80-85
≥3 apparentés au premier degré atteint d'AP	Inconnu	32	40	
Cancers héréditaires du sein et de l'ovaire	BRCA1	2-4	3-4	1-5
	BRCA2	2-10	4-5	5-20
	PALB2, FANC-C/G	2-6	4-5	1-3
Pancréatite héréditaire	PRSS1	50-80	40-55	1-4
Mélanomes multiples héréditaires (FAMMM)	p16/CDKN2A	10-25	5-25	2-3
Peutz-Jeghers	LKB1/STK11	100-130	30-40	1-3
Lynch	hMLH1, hMSH2, hMSH6, PMS1/2	4-8	3-5	1-3

#### Facteurs de risque en cours d'étude, non validés

Beaucoup d'autres facteurs de risque ont été cherchés sans avoir encore de confirmation scientifiquement fiable à ce jour. On dénombre ainsi une infection à *Helicobacter Pylori*, les groupes sanguins A et B, la toxicité directe de l'alcool, les métaux lourds (plomb, arsenic...), une parodontite, des régimes riches en protéines animales (régime occidental)... (NP4) [BARONE2016].

Parmi les facteurs dits protecteurs de cancer du pancréas, les degrés de fiabilité des études sont très variables. On peut répertorier comme étant les plus fiables, la prise de Metformine, les traitements antioxydants (régime riche en fibres, fruits et légumes, de type méditerranéen). Les données sont plus parcellaires pour l'activité physique, l'âge des premières règles, l'âge de la ménopause, la prise d'un traitement hormonal substitutif, la contraception orale ([BARONE2016], [TANG2015], [BANIM2013], [ZHU2014] (NP3)).

#### Alcoolisme chronique

La consommation d'alcool est une cause fréquente de pancréatite chronique, qui est elle-même un facteur de risque connu de cancer du pancréas. La consommation d'alcool reste toutefois un facteur de risque débattu. Les résultats des études de cohorte ou cas-contrôles ont montré, par le passé, une absence de surrisque ou un risque faiblement augmenté (environ 20 %) d'AP en rapport avec la consommation d'alcool, possiblement lié à la consommation de tabac (facteur confondant) souvent positivement corrélée à celle d'alcool ([MICHAUD2010], [TRAMACERE2010] (NP2)). Le tabagisme joue clairement un rôle en modulant défavorablement le risque d'AP. La méthodologie de ces études était hétérogène (définitions, valeurs seuils...) et des biais sont associés au caractère déclaratif de la consommation d'alcool. Il n'était pas possible de déterminer un seuil en termes de nombre d'unités d'alcool ou un type d'alcool plus spécifiquement associé à un possible surrisque d'AP. Une méta-analyse récente d'études prospectives ayant porté sur plus de 4 millions d'individus n'a pas permis la mise en évidence de relation dose-effet linéaire entre consommation d'alcool et risque d'AP (NP3) [WANG2016].

Néanmoins, dans une étude collaborative internationale (Pan-C4) ayant regroupé 10 études cas-témoins, il existait une association entre le risque d'AP et la consommation élevée d'alcool (OR : 1,6 pour 9 unités ou plus par jour), de façon indépendante du tabagisme, de l'âge, du sexe, de la région géographique, de l'éducation, de l'obésité ou du diabète, et qui persistait après exclusion des patients ayant une pancréatite chronique (NP3) [LUCENTEFORTE2012].

Dans une étude récente prospective européenne (EPIC), la consommation d'alcool était associée à un surrisque d'adénocarcinome pancréatique chez les hommes, de façon dose-dépendante ; le surrisque était plus marqué chez les gros consommateurs versus les petits consommateurs mais ce surrisque n'était pas trouvé chez les femmes (NP2) [NAUDIN2018].

Le lien entre alcool et survenue du cancer du pancréas est actuellement toujours incertain mais il semblerait qu'il existe une augmentation du risque de survenue de cancer du pancréas chez les grands consommateurs d'alcool.

### **Régime alimentaire**

Les nombreux antioxydants et minéraux (magnésium, potassium, sélénium, vitamines A, B6, C et E) contenus dans les fruits et légumes pourraient avoir un effet protecteur sur la survenue de cancer, notamment en diminuant les dommages oxydatifs et les mutations de l'ADN. La consommation de fruits et de légumes semble inversement corrélée au risque de cancer, de façon dose-dépendante (30 à 40 % de réduction de risque chez les grands consommateurs) (NP3) [JANSEN2013]. Néanmoins, cet effet n'a pas été confirmé dans une grande étude prospective européenne (500 000 sujets dans 10 pays) (NP2) [VRIELING2009].

Le caractère protecteur du régime « méditerranéen » n'a pas été confirmé par une grande étude prospective européenne récente (865 nouveaux cas de cancer du pancréas parmi 477 309 participants de 10 pays) avec un suivi médian de plus de 10 ans qui n'a pas montré d'association entre un régime « méditerranéen » bien suivi et la survenue de cancer du pancréas (NP2) [MOLINAMONTES2017].

### **Ethnie**

Le cancer du pancréas semblerait plus fréquent chez les individus originaires d'Afrique noire (14,8 pour 100 000 chez les hommes noirs vs 8,8 pour 100 000 dans la population générale), indépendamment de la consommation d'alcool et de tabac aux Etats-Unis (NP4) [YADAV2013]. Toutefois, ces analyses sont basées sur des registres ne prenant pas en compte d'autres facteurs de risque, en particulier l'obésité et le diabète, plus fréquents dans la population noire américaine, qui pourraient expliquer cette augmentation du risque.

### **Allergie/atopie et maladies auto-immunes**

Une large étude cas-contrôle rétrospective (PanGen-EU) montrait un effet protecteur de l'asthme (OR : 0,64) qui augmentait avec la durée de la maladie asthmatique (OR : 0,39 pour une durée > 17 ans). Cette tendance semblerait confirmée par une méta-analyse reprenant 10 études cas-contrôles, (OR : 0,73). La rhinite allergique diminuait aussi le risque de cancer du pancréas de 35-40 % (NP3) [GOMEZRUBIO2017]. Cependant, l'effet protecteur n'atteignait plus la significativité dans le sous-groupe des patients ayant à la fois un asthme et une rhinite allergique (OR : 0,69). Les allergies cutanées n'ont, quant à elles, pas d'impact sur le risque de cancer.

### **Ulcère gastrique/ Infection par Helicobacter pylori**

Une étude groupée de 10 cohortes cas-contrôles n'a pas permis de montrer que l'ulcère gastro-duodéal ou ses différents traitements puissent être un facteur de risque de cancer (NP3) [BOSETTI2013].

L'association entre infection à H. pylori et risque de cancer du pancréas reste controversée. Une étude cas-témoin basée sur la cohorte européenne d'études prospectives sur le cancer et la nutrition (EPIC), a montré que le risque d'ADCP n'était pas associé à la séropositivité de H. pylori, ni CagA. La gastrite chronique atrophique n'était pas non plus significativement associée à un risque accru de cancer du pancréas (NP2) [HUANG2017].

### **Maladies bucco-dentaires**

Une méta-analyse récente (8 études) a montré une association significative entre risque de cancer du pancréas et parodontite (RR : 1,74) ou le fait d'être édenté (RR : 1,54). L'association persistait après ajustement en fonction des autres facteurs de risque potentiellement confondants (sexe, tabagisme, obésité, diabète, alcool) (NP3) [MAISONNEUVE2017].

### **Médicaments : Aspirine/Metformine**

L'aspirine semble être un agent protecteur de la survenue de nombreuses tumeurs solides. Toutefois, dans le cas du cancer du pancréas, il ne semble pas y avoir d'effet protecteur selon 2 méta-analyses (NP4) [LARSSON2006].

Dans des essais précliniques et des études observationnelles, la metformine, un antidiabétique insulino-sensibilisateur réduit le risque de développer un cancer (OR : 0,31) chez les patients diabétiques de type 2, et augmenterait la survie globale chez les patients atteints d'AP. Néanmoins, les résultats des premières études de phase II, ayant évalué la metformine chez des patients ayant un AP avancé, se sont révélés négatifs (NP2) [KORDES2015].

## Hormones sexuelles, facteurs reproductifs

Devant le surrisque de cancer du pancréas chez l'homme, un effet protecteur des hormones sexuelles féminines et de la vie reproductive sur la survenue d'adénocarcinome du pancréas a été suggéré. La plus grande cohorte prospective ne trouve aucune association entre facteurs reproductifs et augmentation du risque (NP4) [STEVENS2009]. Les résultats des différentes études et méta-analyses suggèrent qu'il y a peu d'arguments pour que les hormones sexuelles et facteurs reproductifs (grossesse, nombre de grossesses, allaitement...) jouent un rôle important dans la survenue de cancer du pancréas ((NP4) [KABAT2017] - (NP3) [TANG2015] - (NP2) [DUELL2013]).

## Groupe sanguin

Le groupe sanguin semble intervenir comme facteur de susceptibilité pour le cancer pancréatique. Deux méta-analyses et une analyse d'études groupées ont rapporté une augmentation de 30 à 40 % du risque d'ADCP chez les patients de groupe sanguin non-O (NP3) [JANSEN2015]. L'augmentation du risque de cancer du pancréas était majorée par la présence de chaque allèle non-O. Ainsi, les patients AO et AA comparés aux patients OO, avaient un odd ratio respectivement de 1,33 (IC 95 %, 1,13-1,58) et de 1,61 (IC 95 % 1,22-2,18). Des résultats similaires étaient trouvés pour les patients BO et BB (NP3) [WOLPIN2010].

### 3.5.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Les facteurs de risque clairement identifiés d'adénocarcinome du pancréas sont les altérations génétiques s'intégrant dans un syndrome génétique (qui expliquent 10 % des cas) et les accumulations d'apparentés ayant un cancer du pancréas au sein d'une même famille sans altération génétique identifiée ; le tabac ; le diabète ; la pancréatite chronique et l'obésité (NP2).

### 3.5.3. RECOMMANDATIONS

**Il est recommandé de mettre en œuvre des mesures de dépistage** en raison d'un surrisque de cancer du pancréas chez les patients ayant :

#### A) une pancréatite chronique (Grade B)

- génétique liée à des mutations de PRSS1 ;
- idiopathiques ou génétiques liées à des mutations de SPINK1, CTSC ou CFTR avec imagerie pancréatique anormale (TDM et IRM avec CIRM).

#### B) un contexte de cancers pancréatiques familiaux (CaPaFa) (avec ou sans anomalie génétique identifiée) (Grade A) :

- tous les apparentés au premier degré des cas index des familles CaPaFa (au minimum 2 cancers au 1er degré ou 3 cancers au 2e degré) ;
- tout patient avec un syndrome de Peutz – Jeghers, c'est-à-dire porteur d'une mutation constitutionnelle de LKB1/STK11 ;
- tout porteur d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA2 ou de PALB2 ayant un apparenté au premier degré ayant eu un cancer du pancréas ou au minimum 2 apparentés de tout degré ;
- tout patient porteur de mutation constitutionnelle du gène CDKN2A/p16INK4, ou ayant un syndrome de Lynch avec au minimum un cas de cancer du pancréas chez un apparenté au premier degré.

Il n'est pas recommandé de dépister le cancer du pancréas :

#### A) en cas de pancréatite chronique (Grade C) :

- auto-immune car le surrisque n'est pas encore connu et évalué à ce jour ;
- alcoolique car le surrisque absolu de cancer est faible dans cette population.

#### B) en cas d'association de facteurs de risque de type obésité, diabète et tabagisme (Grade C).

Il est recommandé d'adresser en consultation d'oncogénétique

#### A. Tout patient ayant un adénocarcinome du pancréas et :

- 1) une suspicion de forme héréditaire syndromique (Grade A)

- Formes héréditaires des cancers du sein et de l'ovaire, en rapport avec une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1/2 (Hereditary Breast Ovarian Cancer, HBOC) identifiée dans la famille ou présence de cancers du sein ou de l'ovaire chez  $\geq 2$  apparentés au 1er degré (parents, enfants, fratrie) ou  $\geq 3$  à tout degré.
  - Formes héréditaires des cancers du sein et du pancréas, en rapport avec une mutation constitutionnelle du gène PALB2 identifiée dans la famille ou présence de cancers du sein chez  $\geq 2$  apparentés au 1er degré (parents, enfants, fratrie) ou  $\geq 3$  à tout degré.
  - Formes héréditaires de mélanome cutané en rapport avec une mutation constitutionnelle du gène CDKN2A/p16 (Familial Atypical Multiple Mole Melanoma, FAMMM syndrome) identifiée dans la famille ou présence de mélanome chez  $\geq 2$  apparentés au 1er degré (parents, enfants, fratrie) ou  $\geq 3$  à tout degré.
  - Syndrome de Peutz-Jeghers ; mutation constitutionnelle du gène STL11/LKB1 identifiée dans la famille.
  - Syndrome de Lynch ; mutation constitutionnelle d'un gène MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) identifiée dans la famille.
  - Polypose adénomateuse familiale, mutation constitutionnelle du gène APC identifiée dans la famille.
- 2) une forme héréditaire/familiale non syndromique, définie par la validation des critères suivants : (Grade B)
- - adénocarcinomes pancréatiques diagnostiqués chez  $\geq 2$  apparentés au 1er degré (parents, enfants, fratrie), quels que soient les âges au diagnostic ;
  - - adénocarcinomes pancréatiques diagnostiqués chez  $\geq 3$  apparentés quels que soient le degré de parenté des individus atteints et les âges au diagnostic.
- 3) si cas isolé d'adénocarcinome pancréatique, si :
- âge au diagnostic  $\leq 50$  ans (Grade C) ;
  - association à des lésions multifocales à distance de la tumeur de néoplasies intraépithéliales pancréatiques (Pan-IN) de grade 2/3, quel que soit l'âge au diagnostic (avis d'experts)
- B.** Une personne non malade ayant l'ensemble des critères suivants : (Grade C)
- issu d'une famille CaPaFa (cancers pancréatiques familiaux) ;
  - être affilié au premier degré à 1 voire 2 cas index ;
  - cas index de la famille décédé ne pouvant donc être pris en charge en consultation d'oncogénétique.

### 3.6. Question 4 : Quelles sont les modalités de dépistage (examens à réaliser, périodicité) ?

#### 3.6.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Quels facteurs de risque d'adénocarcinome pancréatique sont détectables en imagerie ?

1. Lésions de pancréatite chronique : les aspects en imagerie sont similaires dans la pancréatite héréditaire et les autres formes de pancréatite chronique.
2. Infiltration graisseuse du pancréas (également dénommée lipomatose ou atrophie adipeuse) secondaire à l'obésité.

De petites quantités de graisse dans le pancréas sont fréquemment observées chez les patients obèses et les personnes âgées. Cependant, un remplacement complet du tissu pancréatique par de la graisse est un phénomène peu fréquent. Le pancréas peut apparaître de taille normale ou fortement augmentée, pseudohypertrophie lipomateuse (NP3) [REBOURS2015]. La présence de graisse pancréatique n'est pas liée à un prédiabète ou à un diabète, ce qui suggère qu'elle n'a que peu de lien clinique avec le statut glycémique d'un patient (NP3) [KUHN2015].

Un pancréas graisseux peut être détecté à la TDM (NP3) [PARK2000] ou à l'IRM (NP2) [YOON2016]. De nombreux articles ont étudié différentes manières de détecter et de quantifier la graisse par TDM ou IRM. Les techniques en phase ou en opposition de phase (IN/OUT) ou encore en T2 avec saturation de la graisse peuvent être utilisées. Les ratios sont calculés en comparant le signal ou la densité de la rate, dans la mesure où cet organe ne contient jamais de graisse.

L'association entre une obésité androïde et une infiltration graisseuse du pancréas devrait être considérée comme un facteur de risque de cancer pancréatique (NP3) [REBOURS2015]. Cependant, aucune donnée spécifiant le seuil graisseux ou la fréquence des examens de dépistage à mettre en place n'est aujourd'hui disponible.

3. Les lésions précancéreuses : PanIN et TIPMP

##### a. PanIN

Les PanIN sont définies comme des lésions intraépithéliales microscopiques, habituellement non visibles en imagerie (TDM ou IRM). L'échoendoscopie a identifié certains signes associés aux PanIN, notamment des foyers fibreux et des microkystes (NP3) [MAIRE2013]. Certaines lésions de Panin peuvent se traduire par des microkystes non communiquants et une atrophie parenchymateuse, visibles en IRM [VULLIERME2019].

##### b. TIPMP

L'imagerie des TIPMP a bénéficié d'une abondante littérature dont plusieurs consensus d'experts ([DISTLER2014], [TANAKA2012] (NP3)). Pour ces raisons, seules les données essentielles sont rappelées ici.

Le principal signe de TIPMP du canal principal est un aspect de canaux élargis, que ce soit le canal de Santorini ou le canal de Wirsung. Ces images sont souvent de découverte fortuite. Pour la TIPMP des canaux secondaires, il peut s'agir de petits kystes asymptomatiques détectés au cours de l'exploration d'une maladie extra-pancréatique. Ils peuvent également être mis en évidence au cours de l'étude d'un adénocarcinome pancréatique nouvellement apparu.

La TDM contribue à différencier les TIPMP de type carcinome in situ et carcinome invasif. Les TIPMP malignes apparaissent en effet, soit comme des nodules intracanaux ou des masses pancréatiques sur les images TDM. Il est intéressant de noter que les nodules muraux intracanaux correspondent à des carcinomes in situ (93 %), tandis qu'une masse pancréatique est plutôt associée à un carcinome invasif (89,5 %) (NP3) [VULLIERME2007].

Techniques de l'imagerie : tomodensitométrie (TDM), imagerie par résonance magnétique (IRM), avec cholangio pancréato-graphie par IRM (CPIRM) et imagerie de diffusion (IRM-D)

La TDM doit être également thoracique si une lésion maligne est suspectée, (recommandation forte, grade C). Les recommandations techniques de la TDM sont détaillées dans la question bilan d'extension (question 10). Il est recommandé d'utiliser un produit de contraste iodé non-ionique hypo ou iso-osmolaire à forte

concentration en iode (350) avec une injection à 3-4 ml/sec triphasique (recommandation forte, grade C) (NP3) [ALHAWARY2014].

L'IRM avec CPIRM est réalisée à l'aide de séquences spécifiques incluant au minimum les éléments présentés dans le Tableau 3. L'examen est réalisé après un jeûne de 6 heures, et idéalement après ingestion de produit paramagnétique pour éliminer l'hyperintensité aqueuse de l'estomac et du duodénum qui gêne l'acquisition en particulier de la CPIRM. Une étude du parenchyme pancréatique et des canaux pancréato-biliaires est réalisée dans le même temps. Les épaisseurs de coupe doivent être adaptées à l'exploration du pancréas ( $\leq 3$  mm pour les séquences dynamiques). Les séquences recommandées sont une CPIRM 2D (5 sec short breath-hold each slice) et 3D (respiratory-triggered, requiring regular breathing cycles) ; T2-weighted axial and coronal ; T1-weighted axial 3D gradient-echo before and after gadolinium (recommandation forte, grade C) ; IRM avec séquence de Diffusion réalisée de façon systématique (recommandation forte, grade B). L'IRM avec CPIRM est actuellement le gold standard pour le diagnostic et le suivi de la TIPMP (recommandation forte, grade C). (NP3) [ALHAWARY2014].

Les séquences indiquées en Tableau 3 incluent des paramètres minimums, ciblés sur l'exploration du pancréas. Cette exploration requiert idéalement des champs de vue focalisés sur le pancréas, impliquant une exploration à part spécifique du foie (voir bilan d'extension).

**Tableau 3 : Séquences IRM et CPIRM**

Type de Séquences	Apport
T2 SS Fast Spin Echo $\leq 5$ mm	Évaluation images kystiques ou canalaire
T1 EG en phase et en opposition de phase $\leq 5$ mm	Graisse intracellulaire hépatique
T2 SE Rapide (TSE ou FSE) $\leq 5$ mm	Détection et caractérisation lésionnelle
Imagerie de Diffusion (DWI) $\leq 5$ mm	Détection et caractérisation lésionnelle
CPIRM en coupes épaisses 2D (25 mm) T2 RARE Éventuellement CIPRM) coupes $\leq 3$ mm 3D	Évaluation biliaire et canalaire pancréatique
3D EG T1 avant et après injection de chélates de gadolinium (au minimum phase pancréatique, portale-veineuse et tardive)	Détection et caractérisation lésionnelle pancréatique Détection et caractérisation lésions focales hépatiques

L'objectif de l'imagerie est la détection précoce de l'adénocarcinome pancréatique, afin de permettre une chirurgie curative grâce à l'identification de lésions dysplasiques avant la transformation en grade élevé. (NP3) [CANTO2013].

### Types d'imagerie utilisés dans le cadre du dépistage

Les publications sur le dépistage en imagerie sont majoritairement basées sur les données de l'IRM et de l'échoendoscopie.

#### IRM

Dans la littérature, la technique de l'IRM apparaît souvent comme suboptimale : 4 études ([CANTO2004], [CANTO2006], [POLEY2009], [MOCCI2015] (NP3)) ne donnent aucun détail sur les protocoles d'acquisitions en IRM. Un papier rapporte un protocole minimal d'acquisition (uniquement des séquences T2), (NP3) [LUDWIG2011]. Dans 2 papiers, une injection de sécrétine était réalisée pour la CPIRM mais sa justification n'est pas donnée. Il s'agissait probablement d'améliorer la visualisation des canaux ([CANTO2012], [BARTSCH2016] (NP3)). Cependant, il n'y a pas de référence rapportant un bénéfice à cette injection pour l'analyse de la TIPMP en CP-IRM. Des études réalisées avec IRM incluant une injection de Gadolinium (mais sans séquences de diffusion) sont disponibles ([VERNA2010], [CANTO2012], [VASEN2016] (NP3)). Une seule référence rapporte les résultats d'un dépistage avec IRM complète, comprenant CIPRM et MRI-D (NP3) [HARINCK2016].

Une étude prospective sur 8 ans menée sur 262 patients ayant des mutations génétiques connues et/ou des antécédents familiaux de cancer (cancer pancréatique avec mutation ou familial) a mis en évidence 32 % d'anomalies pancréatiques par IRM (3 cancers : 1 %, une TNE : 0,3 %, 15 TIPMP : 6 %, 2 lésions réséquées : 0,7 % et 65 kystes pancréatiques simples : 25 % (NP4) [ALSUKHNI2012].

Un article ayant étudié un groupe à haut risque de cancer et un groupe témoin par CP-IRM avec une IRM 3T a mis en évidence un sous-groupe présentant 3 lésions nodulaires et 4 TIPMP (NP2) [SHIN2011].

### **Comparaison de l'échoendoscopie et de l'IRM**

Une étude portant sur 139 patients asymptomatiques, comprenant des individus à haut risque (augmentation du risque > 10) a mis en évidence deux lésions solides, un adénocarcinome et une PanIN qui n'ont été détectés que par échoendoscopie (NP4) [CANTO2013]. Cette étude indique que l'échoendoscopie et/ou l'IRM ont détecté des lésions pancréatiques cliniquement significatives chez 6 % des individus à haut risque. Les 2 techniques d'imagerie ont été complémentaires plutôt qu'interchangeables : comparativement à l'échoendoscopie, l'IRM s'est avérée plus sensible pour la détection des lésions kystiques, quelle que soit leur taille. L'IRM semble néanmoins limitée pour la détection précoce des lésions solides (NP3) [HARINCK2016].

Une méta-analyse d'une population à haut risque familial a observé 34 % de cancers pancréatiques par rapport à 12 % dans le groupe témoin (NP4) [LU2015]. L'échoendoscopie, qui a été la principale méthode de détection, a permis de diagnostiquer 64,3 % des cancers pancréatiques. En comparaison, la CPRE, l'imagerie par résonance magnétique et la tomодensitométrie ont diagnostiqué un cancer chez respectivement 28,6 %, 42,9 % et 21,4 % d'entre eux. Chez les patients présentant des TIPMP, les auteurs n'ont cependant pas observé de différence significative des résultats entre chirurgie et suivi sans traitement en termes de survie spécifique (NP3) [CRIPPA2017], (NP4) [LU2015].

### **Résultats du dépistage**

Les résultats du dépistage sont décevants. Très peu de cancers sont diagnostiqués, 11 parmi 6 populations ([POLEY2009], [LUDWIG2011], [ALSUKHNI2012], [BARTSCH2016], [HARINCK2016], (NP3)), [CANTO2004] (NP4). Un seul papier dépiste beaucoup de cancers (16 PDAC) mais dans une sous-population à très fort risque (patients porteurs de mutations de CDKN2A). Cette étude reposait sur une IRM annuelle complète avec CPIRM mais sans IRM-diffusion. Si une « petite » lésion était décrite, une IRM était répétée 3 à 6 mois après. Si une lésion à fort doute de cancer était vue, une échoendoscopie et une TDM étaient réalisées.

Les lésions dépistées dans l'ensemble des études sont majoritairement de la TIPMP et des kystes. Un surtraitement est fréquent : environ 29 patients avec 130 TIPMP de bas grade +/- PanIN-1 ou PanIN-2 sont opérés, certains avec pancréatectomie totale (quelques cystadénomes séreux sont réséqués aussi).

L'étude sur l'IRM-diffusion ne dépiste pas de cancer parmi 139 patients, mais un cancer est dépisté par échoendoscopie (donc raté par l'IRM), et réséqué T1NOM0. (NP3) [HARINCK 2016].

### **Comment dépister et surveiller les patients : TDM, IRM ou échoendoscopie ?**

Selon les recommandations d'experts publiées en 2015 (Cancer of the Pancreas Screening, CAPS) pour la prise en charge des patients à haut risque de cancer pancréatique familial, « il a été convenu que le dépistage initial devait inclure une échoendoscopie et/ou une cholangio-pancréatographie par IRM/résonance magnétique, et non par TDM, ou une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) ». (NP4) [CANTO2013].

Il faut noter que la TDM n'a pas été incluse dans le dépistage initial. Il est admis que l'exposition aux radiations et le taux de détection insuffisant des lésions kystiques écartent la TDM des tests de dépistage pancréatiques de routine. Éviter une exposition fréquente aux rayons X liée à la TDM semble préférable au cours du suivi surtout chez des sujets jeunes ayant une longue espérance de vie. Dans l'article de consensus, un protocole pancréatique de TDM multidétecteurs a été recommandé en deuxième intention pour l'évaluation des lésions solides identifiées par échoendoscopie ou IRM.

Mais, dans un autre article, Canto et coll. montrent que, pour la détection de masses solides (quelle que soit leur taille), la TDM multidétecteurs atteint un taux de 3/216 (1,4 %) par rapport à 1/216 (0,4 %) pour l'IRM et 3/216 pour l'échoendoscopie (1,4 %). Ces résultats montrent clairement que 2 masses solides sur 3 ne sont pas mises en évidence par IRM, mais par la TDM. (NP4) [CANTO2012].

### **Quels résultats du dépistage peuvent être considérés comme un « succès » ?**

La conférence d'experts a désigné comme cibles potentielles d'une détection et d'un traitement précoce : a) les carcinomes résécables développés sur des PanIN et des TIPMP ; b) les PanIN-3 et TIPMP multifocales présentant un grade élevé de dysplasie qui doivent être considérés comme un résultat positif d'un programme de dépistage/surveillance. (NP3) [CANTO2013].

La détection et le traitement d'un cancer invasif T1N0M0 détecté lors du premier examen, ou > T1N0M0 résécable avec des marges négatives lors du premier examen, et le traitement d'un cancer invasif T1N0M0 détecté lors du suivi doivent être aussi considérés comme des succès d'un programme de dépistage (NP3) [CANTO2013], (NP4) [LU2015].

Ce dépistage est associé à un taux plus élevé de détection et une survie plus longue, bien que le dépistage puisse provoquer un stress psychologique et être coûteux. Seize études ont inclus des groupes contrôles, 9 ont été des études observationnelles sans groupe témoin et les 2 autres études ont porté sur l'anxiété associée au risque de cancer du pancréas. Les auteurs ont observé que le dépistage du cancer du pancréas a entraîné un taux de résection curative élevé (60 % vs 25 %,  $p = 0,011$ ), une survie médiane plus longue (14,5 mois vs 4 mois,  $p < 0,001$ ) et un taux de survie à 3 ans plus élevé (20 % vs 15 %,  $p = 0,624$ ). Ils ont également constaté que les individus à haut risque de cancer familial présentaient un taux de diagnostic plus élevé de tumeurs pancréatiques que les contrôles (34 % vs 7,2 %,  $p < 0,001$ ). Chez les patients ayant effectué des examens physiques réguliers, un nombre plus important de cancers pancréatiques de stade I a été observé (19 % vs 2,6 %,  $p = 0,001$ ). (NP4) [LU2015].

Toutefois, le dépistage du cancer du pancréas chez des individus à risque de cancer familial a entraîné une augmentation du risque perçu de cancer pancréatique ( $p < 0,0001$ ), des taux plus élevés d'anxiété concernant le cancer du pancréas ( $p < 0,0001$ ) et une augmentation du coût (NP4) [LU2015].

**Tableau 4 : Tableau de synthèse - dépistage**

1 <sup>er</sup> auteur/année	Protocoles	Patients inclus	Patients opérés	Modalités	Technique d'imagerie	Résultats imagerie	Anatomopathologie
CANTO2004	Prospectif, monocentrique	38	6	Echoendo 1 <sup>re</sup> +/- CPRE, TDM, ponction	Pas décrite	Echoendo : 6 masses, 4 vues en TDM (cancer non vu)	4 DPC, 3 Pancréatectomies gauches 1 cancer, 1 PanIN-3, 4 surtraitements : 1 TIPMP, 2 cystadénomes séreux, 2 PanIN -1-2
CANTO2006	Prospectif, monocentrique, cas contrôle	78	7	Echoendo, TDM, CPRE si echoendo anormale, ponction	TDM biphasique	Echoendo : 1 masse, 7 nodules	1 DPC TIPMP canaux secondaires haut grade 1 Pancréatectomie g : TIPMP cs, PanIN-3 3 DPC : TIPMP CS PanIN-1, 2 Pancréatectomie g : 1 Pancréatite chronique et PanIN-2, 1 Cystadénome séreux
POLEY2009	Prospectif, multicentrique	44	10	Echoendo anormale, TDM (n = 2) et/ou IRM (n = 4) discussion multidisciplinaire	Pas décrite	Echoendo : 3 masses, 7 TIPMP, IRM : 1 masse vue, 1 ratée TDM : 1 masse vue	10 résections, 3 cancers (2T3, 1 T1) 7 BD-IPMN
VERNA2010	Prospectif, monocentrique	51	5	Echoendo n = 31 ou IRM n = 33 +/- CPRE, ponction	1,5 t, T2, CPIRM 2D et 3 D, T1 injection multiphasique	Indication : Masse (Echoendo n = 2, vue en IRM), TIPMP canal principal, cytologie + (ponction)	2 cancers/5 Pancréatectomies pas de PanIN3, 4 TIPMP canaux secondaires dysplasie modérée et 1 PanIN-2
LUDWIG2011	Prospectif, monocentrique	100	6	CPIRM ou TDM +/- Echoendo, ponction	Protocole IRM minimal T2	Pas décrits	2 TIPMP canal principal, 1 PanIN-3, 1 PanIN-2, 1 cancer T3N0 1 cystadénome séreux avec PanIN-1
CANTO2012	Prospectif, multicentrique	216	5	TDM, Echoendo, IRM/CPIRM	IRM 1,5 t complète avec secrétine, TDM triphasique	82 TIPMP, 3 TNE-pancréas	5 résections : 0 cancer 2 TIPMP canal principal, 1PanIN3 (Pancréatectomie totale), 3 TIPMP canaux secondaires
ALSUKHNI2012	Prospectif, monocentrique	262	4	IRM, +/- TDM, Echoendo, CPRE	IRM annuelle Doute sur cancer : IRM complémentaire et/ou Echoendo et/ou TDM et/ou CPRE et/ou biopsie	262 membres parmi 158 familles à risque. 67 % (175/262) surveillés 8 ans, 3 cancers /262 participants (1.1 %). Taux de détection du cancer x 13 par rapport à la population générale 2 des 3 cancers apparaissent au cours du suivi et sont métastatiques 15 TIPMP	Resections : 1 cancer, 1 TNE, 2 TIPMP en dysplasie de bas grade
SUD2014	Prospectif, monocentrique	30	3	16 Echoendo +/- ponction	Ni IRM ni TDM	3 anormales (3 biopsies)	Resections : DPC et Pancréatectomie g : 2 cancers Totale : 1 TIPMP de bas grade
MOCCI2015	Prospectif, multicentrique	41	1	Echoendo, TDM +/- IRM, ponction	Pas décrite	TDM : 2 hypodenses et 3 lésions kystiques IRM : 4 lésions kystiques	3 ponctions : TNE bien différenciée, résection : 1 dysplasie de haut grade
VASEN2016	Prospectif, multicentrique	411	30	IRM+CPIRM, +/- Echoendo, TDM, ponction	IRM annuelle (toutes séquences, pas de diffusion).		16 cancers : 7-T1, 3-T2, 4-T3, 2-T4, (CDKN2A majoritaires) 14 kystes : 3 PanIN-3, 1 TIPMP en dysplasie de haut grade

					Petite lésion : IRM de contrôle 3-6 mois. Si forte suspicion de cancer TDM et échoendoscopie		9 surtraitements
BARTSCH2016	Prospectif, multicentrique	234	21	IRM+CPIRM, Echoendo, TDM, ponction	IRM annuelle (toutes séquences, pas de diffusion) CPIRM sécrétine, IRM anormale : EUS, IRM normale : EUS/3 ans	lésions focales en T1 et T2. CPIRM : lacune, dilatation, sténoses résultats : anomalies pancréatiques 134 (53 %) dont 125 kystes, 3 solides, 6 indéterminées	6 Pancréatectomies totales, 11 Pancréatectomies caudales et 4 pancreaticoduodenectomies  Lésions : 6/253 (2 %) (2 malignes et dysplasie de haut grade) : 2 cancers, (stade I and IIb), 3 PanIN-3, 1 TIPMP dysplasie de haut garde  8 PanIN-2, 1 TNE 12 mm 3 cystadénomes séreux, 3 PanIN-1.
HARINCK2016	Prospectif, multicentrique	139	2	IRM +/- Echoendo	IRM complète avec CPIRM et diffusion	Lésion solide de toute taille suspecte de malignité, kyste > 10 mm, Lésions avec critères révisés de Sendai pour chirurgie ou surveillance rapprochée : kystes ≥ 3 cm, ou avec paroi épaisse/réhaussée ou nodules, TIPMP canal principal ≥ 10 mm canaux secondaires > 10 mm Chirurgie considérée comme succès : (1) cancer ≥ T1NOMO R, (2) PanIN-3 (3) TIPMP dysplasie de haut grade	2 résections : 1 cancer T1NOMO, non vu en IRM, 1 PanIN-2

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

### 3.6.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Le dépistage du cancer du pancréas chez un patient à risque repose sur l'échoendoscopie et l'IRM, incluant des séquences de CPIRM et de diffusion, réalisées en alternance et annuellement à partir de l'âge de 40 ans, ou 10 ans avant le cas index. (NP3)

L'objectif de l'imagerie est de permettre une chirurgie curative grâce à l'identification de lésions en dysplasie sévère ou de lésions invasives peu évoluées accessibles à une chirurgie curative. (NP3)

Le dépistage se caractérise encore actuellement par un faible taux (+/-1%) de lésions détectées à un stade utile, un risque réel de surtraitement (lésions en dysplasie légère ou sans risque dysplasique) et un risque induit d'anxiété. (NP3)

### 3.6.3. RECOMMANDATIONS

#### Examens à réaliser pour le dépistage

Pour le dépistage du cancer du pancréas chez un patient à risque, il est recommandé d'utiliser l'échoendoscopie et l'IRM, incluant des séquences de CPIRM et de diffusion. (Grade C)

La TDM est recommandée en cas de contre-indication à l'IRM, en cas d'IRM non techniquement satisfaisante (artefacts de mouvements) ou ne permettant pas d'analyser le parenchyme pancréatique de façon satisfaisante, ou pour explorer une anomalie vue en IRM. (avis d'experts)

Il est recommandé de réaliser ces examens à partir de l'âge de :

- 40 ans dans les pancréatites héréditaires ;
- 50 ans ou 10 ans avant le cas index dans les CaPaFa (cancers pancréatiques familiaux).(avis d'experts).

Concernant la périodicité du dépistage, il est recommandé d'effectuer (avis d'experts) :

- Un examen par an en cas d'absence d'anomalie pancréatique (lésion kystique ou anomalie du parenchyme), en utilisant en alternance IRM et échoendoscopie.
- Un examen tous les 6 mois en cas d'anomalie pancréatique, en utilisant en alternance IRM et échoendoscopie.

## 3.7. Question 5 : Quelles sont les limites d'une politique de dépistage ?

### 3.7.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les limites d'une politique de dépistage peuvent se résumer à 3 principales :

#### ❖ Mauvaise efficacité

##### Faible valeur du CA19-9

En matière de diagnostic précoce et de dépistage chez les sujets à risque, le CA 19-9 a une trop faible valeur prédictive positive au seuil de 37 UI/mL.

Dans une revue de la littérature de 2011 (NP2) [BALLEHANINNA2011], 3 études totalisant plus de 95 000 patients dépistés totalisaient davantage de faux positifs (n = 1 505) que de vrais positifs (n = 95) ; dans 2 des 3 études, la sensibilité du CA 19-9 était de 100 % mais la spécificité inférieure (98 % et 92 %). Le nombre élevé de faux positifs est expliqué par une fréquente élévation en cas de diabète (NP3) [MURAKAMI2018], de cholestase mais aussi d'autres cancers : gastrique et colorectal (NP2) [ACHARVA2017], biliaire (NP3) [LIANG2015] mais aussi bronchique (adénocarcinome) (NP3) [ISAAKSON2017] et gynécologique (NP3) [ZHANG2018]. Enfin des élévations sont possibles en cas de maladies bénignes principalement biliaires (NP4) [MORIGAN2017], mais aussi pulmonaires ou gynécologiques (endométriase) (NP2) [NISENBLAT2016].

Dans une population à risque de 2 363 patients diabétiques asymptomatiques avec diabète de novo depuis moins de 2 ans et bien contrôlés, 2,9 % de cancers ont été dépistés par une élévation du CA 19-9. Il s'agissait cependant majoritairement de cancers à un stade avancé (NP3) [CHOE2016]. Chez les diabétiques, un seuil plus élevé (75 UI/mL) pourrait être plus adapté. Dans une étude cas-témoins ayant inclus 236 patients (118 patients diabétiques avec cancer pancréatique et 118 patients diabétiques sans cancer, appariés pour l'âge, le sexe et les facteurs de risque de cancer (BMI, tabac, alcool) et l'HbA1c, l'analyse de la courbe ROC montrait qu'un seuil de CA 19-9 de 75 U/mL avait les meilleures sensibilité et spécificité pour différencier les patients diabétiques avec et sans cancer. Avec ce seuil, les sensibilité et spécificité du CA19-9 pour le diagnostic de cancer étaient de 69,5 % et 98,2 %, respectivement (AUC = 0,875 [95 % CI: 0,826-0,924]. (NP3) [MURAKAMI2018].

Le CA 19-9 et l'ACE ne doivent pas être utilisés pour le dépistage de patients à risque de cancer du pancréas (NP3) [BRODY2011], (NP2) [FERRI2016]. Dans l'étude de Ferri et coll, il fallait un cut-off de CA 19-9 de 37 UI/mL pour atteindre une spécificité de 95 % avec une sensibilité de 80,9 %. L'ACE dosé dans un groupe de malades porteurs de pancréatites chroniques était à des taux non différents des patients ayant un cancer du pancréas. (NP2) [FERRI2016].

##### Faible rentabilité de l'imagerie

L'individualisation de populations à risques (cf. Q2) permet de limiter le dépistage, qui ne peut pas être appliqué à la population générale (NP3) [CANTO2013]. Sont reprises ici, les recommandations émises pour la réponse à la question 2, du présent document.

Il est recommandé de mettre en œuvre des mesures de dépistage en raison d'un surrisque de cancer du pancréas chez les patients ayant :

#### 1. une pancréatite chronique (grade B)

- les pancréatites chroniques génétiques liées à des mutations de PRSS1 ;
- les pancréatites chroniques idiopathiques ou génétiques liées à des mutations de SPINK1, CTSC ou CFTR avec imagerie pancréatique anormale (TDM et IRM avec CIRM).
  - A. Cancers pancréatiques familiaux (CaPaFa) (avec ou sans anomalies génétiques identifiées) (grade A).
- tous les apparentés au premier degré des cas index des familles CaPaFa (au minimum 2 cancers au 1er degré ou 3 cancers au 2<sup>o</sup> degré)
- tout patient avec un syndrome de Peutz-Jeghers, c'est-à-dire porteur d'une mutation constitutionnelle de LKB1/STK11.
- tout porteur d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA2 ou de PALB2 ayant un apparenté au premier degré ayant eu un cancer du pancréas ou au minimum 2 apparentés de tout degré.

- tout patient porteur de mutation constitutionnelle du gène CDKN2A/p16INK4, ou ayant un syndrome de Lynch avec au minimum un cas de cancer du pancréas chez un apparenté au premier degré.

À l'inverse, il n'est pas recommandé de proposer des mesures de dépistage en cas de pancréatites chroniques auto-immunes ou de pancréatites chroniques alcooliques (Grade C) ou en cas d'association de facteurs de risque de type obésité, diabète et tabagisme (Grade C).

Les résultats du dépistage sont mitigés (cf. Q4, tableau de synthèse), avec pour les études de cohortes, de screening, et les méta-analyses, un chiffre nettement < 1 % de détection du cancer, dans ces populations à risque. La plus longue cohorte est un suivi de 262 patients de 2003 à 2011, en moyenne 4,2 ans, avec dépistage d'un cancer non métastatique. Le taux de réussite était de 0,004 %, avec 2 cancers métastatiques, 0,008 %. (NP3) [ALSUKHNI2012].

Les résultats des autres séries publiées comprennent des cancers métastatiques, ou > T1. Ils reposent sur des données majoritairement échoendoscopiques et d'IRM. ((NP3) [VERNA2010] [LUDWIG2011] [CANTO2012] [ALSUKHNI2012] [SUD2014] [MOCCI2015] [VASEN2016] [BARTSCH2016] [HARINCK2016]).

La place de la TDM est mal évaluée. Peu de résultats comparent la sensibilité et la spécificité de la TDM versus l'IRM. (NP4) [PARK2017].

Pour les petits cancers (NP4) [PARK2017] :

Cancer < 2 cm	T1 et IRM injectée		DW	
	< 2 cm	> 2 cm	< 2 cm	> 2 cm
sensibilité	69 %	83-86 %	96 %	100 %
spécificité	92 %		92 %	
51 cancers < 2 cm	TDM		IRM (Diff et CPIRM) inj	
Présent	31 (61 %)		46 (90 %)	
Probable	18 (35 %)		5 (10 %)	
sensibilité	96 %		100 %	
spécificité	88 %		86 %	
VPP	91 %		89 %	
VPN	95 %		100 %	

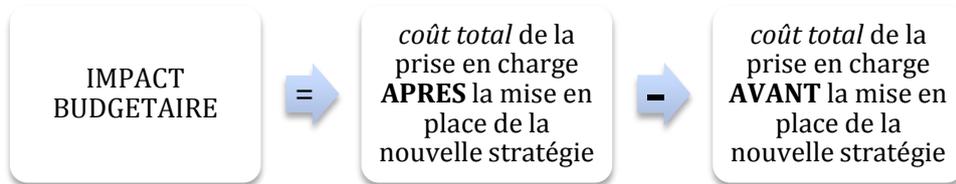
Un risque de dépister des lésions non cancéreuses ou sans risque de dégénérescence est inhérent au dépistage par imagerie (cf. tableau de synthèse Q4).

## 2. Coût

La principale difficulté est l'évaluation médico-économique : juger de l'efficacité de stratégies concurrentes du point de vue coût-efficacité, en vue de leur hiérarchisation.

- Coût de la maladie : son évaluation nécessite de prendre la mesure du problème économique posé par la pathologie à partir de l'étude du coût de la maladie [(bases médico-administratives de l'ATIH (Agence technique de l'information sur l'hospitalisation)] à partir des données PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) de MCO (Médecine, Chirurgie, Obstétrique). Les éléments à évaluer sont :
  - Exhaustivité et représentativité : comment évaluer le prix du traitement du cancer du pancréas versus le prix d'une campagne de dépistage généralisée ;
  - Dépenses réelles : chimiothérapie, hospitalisation. Cela comprend aussi le microcosting : recueil prospectif et exhaustif des ressources consommées (personnel, consommables, équipement, structure, maintenance...) pour la réalisation du traitement ;

- PMSI : limité aux hospitalisations (pas de données sur les soins à domicile, mais cette occurrence est rare dans le cancer du pancréas).
- B. Coût de production : quantifier les coûts de production des interventions (en particulier endoscopique et radiologique), en vue de leur tarification.
- C. Études économiques : fournir au décideur/payeur des données sur l'impact économique que les modifications de prise en charge génèrent, pour justifier la mise en place de nouvelles organisations.



Le coût a pu être chiffré en coût par année de vie en plus/ coût moyen national pour le dépistage aux Etats-Unis. Les années de vie en plus sont celles gagnées entre l'âge probable de décès par cancer du pancréas et l'espérance de vie à 65 ans. Le coût moyen national est le coût d'une IRM tous les 6 mois, pour surveiller les populations à risque, pendant 20 ans pour l'exposition génétique et 3 ans pour un diabète de novo à plus de 50 ans chez un malade qui a maigri ou qui fume. Ces coûts sont les suivants : Peutz-Jeghers (981 versus 2 184 €), pancréatites héréditaires (812 versus 3 234 €), CAPAFA et P16Leiden (982 versus 3 907 €), diabète de novo > 50 ans et amaigrissement ou tabagisme (982 versus 3 907 €). (NP3) [BRUENDERMAN2015].

Le coût global et annuel (2017) du traitement d'un cancer du pancréas en France (Tableau 5) est rapporté dans les tableaux de bord développés par l'ATIH (Agence technique de l'information sur l'hospitalisation) à partir des données PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) de MCO (Médecine, Chirurgie, Obstétrique).

**Tableau 5 : Coût annuel du traitement du cancer du pancréas, données PMSI MCO, 2017**

Mode de prise en charge	France 2017						
	Valorisation BR	Valorisation AM	GHS + EXH + EXB	Suppléments journaliers (*)	Autres suppléments/ Actes en sus (**)	DMI	Molécules onéreuses
Autres	115 377 507	109 428 416	104 746 206	4 776 497	66 776	4 882 802	642 589
Chimiothérapie	82 119 050	79 978 856	78 962 272	776 005	66 455	287 727	1 721 842
Soins palliatifs	78 998 368	74 739 822	76 028 699	1 749 930	91 192	690 427	396 621
Chirurgie	74 895 029	72 605 275	63 110 976	10 253 554	17 250	671 124	792 562
Radiothérapie	7 724 386	7 567 172	6 460 853	81 892	186 070	38 876	14 875
Total	345 309 555	331 290 591	316 600 950	16 988 290	302 810	6 423 416	3 416 344

- Valorisation Base de remboursement - Valorisation Assurance maladie
- Valorisation GHS (groupe homogène de séjours) + EXH (extrême haut) + EXB (extrême bas)
- Valorisation des suppléments journaliers
- Valorisation des autres suppléments et actes en sus
- Valorisation des molécules onéreuses
- Valorisation des dispositifs médicaux implantables

**Tableau 6 : Activité du cancer du pancréas selon le mode de prise en charge, données PMSI MCO, France 2017**

Mode de prise en charge (1)	Nombre de séjours ou de séances	Nombre de patients	Nombre de nouveaux patients (2)
Chimiothérapie	141 305	14 628	8 976
Chirurgie	5 765	5 273	2 447
Soins palliatifs	12 570	8 669	5 187
Radiothérapie	14 424	1 019	769
Autre prise en charge	47 093	20 774	10 472
TOTAL	218 883	27 738	15 239

(1) Il peut y avoir plusieurs modes de prise en charge différents au sein d'une même hospitalisation (par exemple, chimiothérapie et chirurgie). Les totaux ne correspondent pas à la somme des différents modes de prise en charge.

(2) Les nouveaux patients correspondent à ceux n'ayant eu aucune hospitalisation avec une prise en charge pour cancer (tout type confondu) durant les 10 dernières années.

En 2017, 27 738 patients ont été traités, comprenant 15 239 nouveaux patients. On peut estimer à  $345\,309\,555 / 27\,738 = 12\,450$  € le coût de l'hospitalisation MCO pour le traitement du cancer du pancréas par patient pour l'année 2017. Ce prix n'inclut pas l'hospitalisation en soins de suites, les soins à domicile, le coût des arrêts de travail, etc.

Il faut rappeler certains ordres de grandeur : l'assurance-maladie prend en charge, en cas de cancer, le prix d'une chimiothérapie classique qui est de 5 200 à 31 200 € selon le produit utilisé. Le prix d'une journée d'hospitalisation en cancérologie va de 1 600 à 2 170 €.

Une des difficultés vient aussi de l'hétérogénéité des prix. Par exemple, le coût des examens est différent selon le Privé secteur 1, Privé secteur 2, ou prix public. L'exemple d'une IRM pancréatique :

- 244,68 € forfait technique taux plein ;
- 85,68 € forfait technique taux réduit ;
- Honoraires médicaux : 69 €

### 3. Faisabilité imparfaite

Elle est liée aux contraintes économiques, dont dépend aussi l'accessibilité à l'IRM en France. L'accès à la TDM est plus facile, et n'est a priori pas un facteur contraignant. L'échoendoscopie est accessible. Son facteur limitant est son caractère opérateur dépendant, qui fragilise la robustesse de la technique ; son caractère invasif lié, entre autres, à la nécessité d'une anesthésie générale, qui a par ailleurs un surcoût. (NP4) [LU2015].

Un point important, peu étudié, est l'impact psychologique d'un dépistage : le patient est à la fois rassuré d'être bien pris en charge, avec des techniques de pointe, et des consultations d'experts. Mais le stress organisationnel (prise de rendez-vous d'imagerie, anesthésie générale pour l'échoendoscopie, rendez-vous de rendu de résultat) et l'impact sur la vie professionnelle (absentéisme) ne sont pas à sous-estimer. (NP4) [LU2015].

Ces conséquences entraînent parfois une réaction de fuite et des risques de cancer d'intervalle, si le patient manque ces rendez-vous.

### 3.7.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

#### ❖ CA19-9

En matière de diagnostic précoce et de dépistage chez les sujets à risque, le CA 19-9 a une trop faible valeur prédictive positive au seuil de 37 UI/mL (NP3).

#### ❖ **Imagerie**

L'individualisation de populations à risque (cf. Q2) permet de limiter le dépistage, qui ne peut pas être appliqué à la population générale (NP3).

Les résultats du dépistage sont mitigés (cf. Q4, tableau de synthèse), avec pour les études de cohortes, de screening, et les méta-analyses, un chiffre < 1 % de détection du cancer, dans ces populations à risque (NP3). Ces résultats comprennent des cancers métastatiques, ou > T1. Ils reposent sur des données majoritairement échocardiographiques et d'IRM. La place de la TDM est mal évaluée. Peu de résultats comparent la sensibilité et la spécificité de la TDM versus l'IRM.

#### ❖ **Coût**

On peut estimer à 12 450 € le coût de l'hospitalisation MCO pour le traitement du cancer du pancréas par patient pour l'année 2017. Ce prix n'inclut pas l'hospitalisation en soins de suites, les soins à domicile, le coût des arrêts de travail, etc. Un dépistage se prolongeant pendant plusieurs années a un coût de même ordre de grandeur.

#### ❖ **Faisabilité**

Elle est liée aux contraintes économiques, dont dépend aussi l'accessibilité à l'IRM en France. L'impact psychologique du dépistage est peu étudié.

### **3.7.3. RECOMMANDATIONS**

Les limites d'une politique de dépistage sont :

- 1) son efficacité qui est réduite dans une population générale, mais optimisée dans une population sélectionnée ;
- 2) son coût qui doit être mis en balance avec l'amélioration de l'espérance de vie ;
- 3) sa faisabilité qui fait appel à des problématiques économiques, et à un impact psychologique majeur.

## 3.8. Références bibliographiques

### Références questions 1, 2 et 3 :

- [BANIM2013] Banim PJ, Luben R, McTaggart A, Welch A, Wareham N, Khaw KT, Hart AR, et al. Dietary antioxidants and the aetiology of pancreatic cancer: a cohort study using data from food diaries and biomarkers. *Gut*. 2013;62(10):1489–1496.
- [BARONE2016] Barone E, Corrado A, Gemignani F, Landi S. Environmental risk factors for pancreatic cancer: an update. *Arch Toxicol*. 2016;90(11):2617–2642.
- [BEHRENS2015] Behrens G, Jochem C, Schmid D, Keimling M, Ricci C, Leitzmann MF. Physical activity and risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(4):279–98
- [BOSETTI2013] Bosetti C, Lucenteforte E, Bracci PM, Negri E, Neale RE, Risch HA, et al. Ulcer, gastric surgery and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013;24(11):2903–10.
- [BOYD2003] Boyd DB. Insulin and cancer. *Integr Cancer Ther*. 2003;2(4):315–29
- [CANTO2013] Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013;62(3):339–47.
- [DEMESTIER2016] de Mestier L, Danset J-B, Neuzillet C, Rebours V, Cros J, Soufir N, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma in BRCA2 mutation carriers. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(10):T57–67.
- [DUELL2013] Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L, Dossus L, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, et al. Menstrual and reproductive factors in women, genetic variation in CYP17A1, and pancreatic cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer*. 2013;132(9):2164–75.
- [FARRIS2015] Farris MS, Mosli MH, McFadden AA, Friedenreich CM, Brenner DR. The Association between Leisure Time Physical Activity and Pancreatic Cancer Risk in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2015;24(10):1462–73
- [GOMEZRUBIO2017] Gomez-Rubio P, Zock JP, Rava M, Marquez M, Sharp L, Hidalgo M, et al. Reduced risk of pancreatic cancer associated with asthma and nasal allergies. *Gut*. 2017;66(2):314–22.
- [HECHT2006] Hecht SS. Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. *Langenbecks Arch Surg*. 2006;391(6):603–13.
- [HEINEN2010] Heinen MM, Verhage BA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Active and passive smoking and the risk of pancreatic cancer in the Netherlands Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(6):1612–22.
- [HOWES2004] Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(3):252–61.
- [HUANG2017] Huang J, Zagai U, Hallmans G, Nyrén O, Engstrand L, Stolzenberg-Solomon R, et al. Helicobacter pylori infection, chronic corpus atrophic gastritis and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort: A nested case-control study. *Int J Cancer*. 2017 15;140(8):1727–35.
- [IODICE2008] Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393(4):535–45.
- [JANSEN2013] Jansen RJ, Robinson DP, Stolzenberg-Solomon RZ, Bamlet WR, de Andrade M, Oberg AL, et al. Nutrients from fruit and vegetable consumption reduce the risk of pancreatic cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2013;44(2):152–61.
- [JANSEN2015] Jansen RJ, Tan X-L, Petersen GM. Gene-by-Environment Interactions in Pancreatic Cancer: Implications for Prevention. *Yale J Biol Med*. 2015;88(2):115–26.
- [JEE2005] Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA*. 2005;293(2):194–202.
- [KABAT2017] Kabat GC, Kamensky V, Rohan TE. Reproductive factors, exogenous hormone use, and risk of pancreatic cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol*. 2017;49:1–7.
- [KORDES2015] Kordes S, Pollak MN, Zwinderman AH, Mathôt RA, Weterman MJ, Beeker A, et al. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):839–47.
- [KOWALSKA2008] Kowalska I, Straczkowski M, Nikolajuk A, Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Otziomek E, et al. Insulin resistance, serum adiponectin, and proinflammatory markers in young subjects with the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2008;57(11):1539–44.
- [LARSSON2006] Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, Wolk A. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(12):2561–4.
- [LOWENFELS1993] Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*. 1993;328(20):1433–7.
- [LOWENFELS1997] Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMaggio EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(6):442–6.
- [LOWENFELS2000] Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am*. 2000;84(3):565–73.
- [LUCENTEFORTE2012] Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, Ji BT, et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol*. 2012;23(2):374–82.
- [MAISONNEUVE2007] Maisonneuve P, Marshall BC, Lowenfels AB. Risk of pancreatic cancer in patients with cystic fibrosis. *Gut*. 2007;56(9): 1327–8.
- [MAISONNEUVE2017] Maisonneuve P, Amar S, Lowenfels AB. Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2017;28(5):985–95.
- [MALKA2002] Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002;51(6):849–52.
- [MICHAUD2010] Michaud DS, Vrieling A, Jiao L, Mendelsohn JB, Steplowski E, Lynch SM, et al. Alcohol intake and pancreatic

cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Cancer Causes Control*. 2010;21(8):1213–25.

[MOLINAMONTES2017] Molina-Montes E, Sánchez M-J, Buckland G, Bueno-de-Mesquita HBA, Weiderpass E, Amiano P, et al. Mediterranean diet and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Br J Cancer*. 2017;116(6):811–20.

[NAUDIN2018] Naudin S, Li K, Jaouen T, Assi N, Kyrø C, Tjønneland A, et al. Lifetime and baseline alcohol intakes and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer*. 2018;143(4):801–812.

[REBOURS2008] Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Maire F, Hammel P, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(1):111–9.

[REBOURS2009] Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Le Maréchal C, Hentic O, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut*. 2009;58(1):97–103.

[REBOURS2015] Rebours V, Gaujoux S, d'Assignies G, Sauvanet A, Ruzsniowski P, Lévy P, et al. A. Obesity and Fatty Pancreatic Infiltration Are Risk Factors for Pancreatic Precancerous Lesions (PanIN). *Clin Cancer Res*. 2015;21(15):3522–28.

[RENEHAN2008] Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569–78.

[STEVENS2009] Stevens RJ, Roddam AW, Green J, Pirie K, Bull D, Reeves GK, et al. Reproductive history and pancreatic cancer incidence and mortality in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(5):1457–60.

[STOLZENBERG2008A] Stolzenberg-Solomon RZ, Adams K, Leitzmann M, Schairer C, Michaud DS, Hollenbeck A et al. Adiposity, physical activity, and pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Cohort. *Am J Epidemiol*. 2008;167(5):586–97.

[TANG2015] Tang B, Lv J, Li Y, Yuan S, Wang Z, He S. Relationship Between Female Hormonal and Menstrual Factors and Pancreatic Cancer. A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(7):e177.

[TRAMACERE2010] Tramacere I, Scotti L, Jenab M, Bagnardi V, Bellocco R, Rota M, et al. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer*. 2010;126(6):1474–86

[VANKRUIJSDIJK2009] van Kruijsdijk RCM, van der Wall E, Visseren FLJ. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(10):2569–78.

[VRIELING2009] Vrieling A, Verhage BAJ, van Duijnhoven FJB, Jenab M, Overvad K, Tjønneland A, et al. Fruit and vegetable consumption and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2009;124(8):1926–34.

[WANG2016] Wang YT, Gou YW, Jin WW, Xiao M, Fang HY. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer*. 2016;16:212.

[WOLPIN2010] Wolpin BM, Kraft P, Gross M, Helzlsouer K, Bueno-de-Mesquita HB, Steplowski E, et al. Pancreatic cancer

risk and ABO blood group alleles: results from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Res*. 2010;70(3):1015–23.

[YADAV2013] Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252–61

[ZHU2014] Zhu B, Zou L, Han J, Chen W, Shen N, Zhong R, et al. Parity and pancreatic cancer risk: evidence from a meta-analysis of twenty epidemiologic studies. *Sci Rep*. 2014;4:5313.

#### Références question 4 :

[ALHAWARY2014] Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology*. 2014;270(1):248–60.

[ALSUKHNI2012] Al-Sukhni W, Borgida A, Rothenmund H, Holter S, Semotiuk K, Grant R, et al. Screening for pancreatic cancer in a high-risk cohort: an eight-year experience. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(4):771–83.

[BARTSCH2016] Bartsch DK, Slater EP, Carrato A, Ibrahim IS, Guillen-Ponce C, Vasen HF, et al. Refinement of screening for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2016;65(8):1314–21.

[CANTO2004] Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, Griffin C, Axilbund JE, Brune K, Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jul;2(7):606–21

[CANTO2006] Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C, et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: A prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(6):766–81.

[CANTO2012] Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, Kamel IR, Schulick R, Zhang Z, et al. Frequent Detection of Pancreatic Lesions in Asymptomatic High-Risk Individuals. *Gastroenterology*. 2012;142(4):796–804.

[CANTO2013] Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013;62(3):339–47.

[CRIPPA2017] Crippa S, Bassi C, Salvia R, Malleo G, Marchegiani G, Rebours V et al. Low progression of intraductal papillary mucinous neoplasms with worrisome features and high-risk stigmata undergoing non-operative management: a mid-term follow-up analysis. *Gut* 2017;66(3):495–506.

[DISTLER2014] Distler M, Aust D, Weitz J, Pilarsky C, Grützmann R. Precursor Lesions for Sporadic Pancreatic Cancer: PanIN, IPMN, and MCN. *Biomed Res Int*. 2014;2014:474905..

[HARINCK2016] Harinck F, Konings IC, Kluijff I, Poley JW, van Hooft JE, van Dullemen HM, et al. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals. *Gut*. 2016;65(9):1505–13.

[KUHN2015] Kühn JP, Berthold F, Mayerle J, Völzke H, Reeder SB, Rathmann W, et al. Pancreatic Steatosis Demonstrated at MR Imaging in the General Population: Clinical Relevance. *Radiology*. 2015;276(1):129–36.

[LU2015] Lu C, Xu CF, Wan XY, Zhu HT, Yu CH, Li YM. Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(28):8678–86.

[LUDWIG2011] Ludwig E1, Olson SH, Bayuga S, Simon J, Schattner MA, Gerdes H, et al. Feasibility and yield of screening

in relatives from familial pancreatic cancer families. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(5):946-54.

[MAIRE2013] Maire F, Couvelard A, Palazzo L, Aubert A, Vullierme MP, Rebours V, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms: the interest of endoscopic ultrasonography. *Pancreas.* 2013;42(8):1262-6.

[MOCCI2015] Mocchi E, Guillen-Ponce C, Earl J, Marquez M, Solera J, Salazar-López MT et al. PanGen-Fam: Spanish registry of hereditary pancreatic cancer. *Eur J Cancer.* 2015 Sep;51(14):1911-7.

[PARK2000] Park CM, Han JK, Kim TK, Choi BI. Fat Replacement with Absence of Acinar and Ductal Structure in the Pancreatic Body and Tail. *J Comput Assist Tomogr.* 2000;24(6):893-5.

[POLEY2009]. Poley JW, Kluijft I, Gouma DJ, Harinck F, Wagner A, Aalfs C, The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol.* 2009 Sep;104(9):2175-81.

[REBOURS2015] Rebours V, Gaujoux S, d'Assignies G, Sauvanet A, Ruzsniwski P, Lévy P, et al. Obesity and Fatty Pancreatic Infiltration Are Risk Factors for Pancreatic Precancerous Lesions (PanIN). *Clin Cancer Res.* 2015;21(15):3522-28.

[SHIN2011] Shin SS, Armao DM, Burk LM, Kim HJ, Skrzynia C, Otey CA, et al. Comparison of the incidence of pancreatic abnormalities between high risk and control patients: prospective pilot study with 3 tesla MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2011;33(5):1080-5.

[SUD2014] Sud A, Wham D, Catalano M, Guda NM. Promising outcomes of screening for pancreatic cancer by genetic testing and endoscopic ultrasound. *Pancreas.* 2014;43(3):458-61.

[TANAKA2012] Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International Association of Pancreatology. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol.* 2012;12(3):183-97.

[VASEN2016] Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, Slater EP, Matthäi E, Carrato A, et al. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. *J Clin Oncol.* 2016;34(17):2010-9.

[VERNA2010] Verna EC, Hwang C, Stevens PD, Rotterdam H, Stavropoulos SN, Sy CD, et al. Pancreatic cancer screening in a prospective cohort of high-risk patients: a comprehensive strategy of imaging and genetics. *Clin Cancer Res.* 2010;16(20):5028-37.

[VULLIERME2007] Vullierme MP, Giraud-Cohen M, Hammel P, Sauvanet A, Couvelard A, O'Toole D, et al. Malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: in situ versus invasive carcinoma surgical resectability. *Radiology.* 2007;245(2):483-90.

[VULLIERME2019] Vullierme MP, Menassa L, Couvelard A, Rebours V, Maire F, Ibrahim T, Cros J, Ruzsniwski P, Sauvanet A, Levy P, Soyer P, Vilgrain V. Non-branched microcysts of the pancreas on MR imaging of patients with pancreatic tumors who had pancreatotomy may predict the presence of pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN): a preliminary study. *Eur Radiol.* 2019 Apr 10. doi: 10.1007/s00330-019-06154-3. [Epub ahead of print].

[YOON2016] Yoon JH, Lee JM, Lee KB, Kim SW, Kang MJ, Jang JY, et al. Pancreatic Steatosis and Fibrosis: Quantitative Assessment with Preoperative Multiparametric MRImaging. *Radiology.* 2016;279(1):140-50.

[ACHARVA2017] Acharya A, Markar SR, Matar M, Ni M, Hanna GB. Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancers: Surgeon Perceptions and Cost-Benefit Trade-Off Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(5):1165-1173.

[ALSUKHNI2012] Al-Sukhni W, Borgida A, Rothenmund H, Holter S, Semotiuk K, Grant R, et al. Screening for pancreatic cancer in a high-risk cohort: an eight-year experience. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(4):771-83.

[BALLEHANINNA2011] Ballehaninna UK, Chamberlain RS. Serum CA 19-9 as a Biomarker for Pancreatic Cancer-A Comprehensive Review. *Indian J Surg Oncol.* 2011;2(2):88-100.

[BARTSCH2016] Bartsch DK, Slater EP, Carrato A, Ibrahim IS, Guillen-Ponce C, Vasen HF, et al. Refinement of screening for familial pancreatic cancer. *Gut.* 2016;65(8):1314-21.

[BRODY2011] Brody JR, Witkiewicz AK, Yeo CJ. The past, present, and future of biomarkers: a need for molecular beacons for the clinical management of pancreatic cancer. *Adv Surg.* 2011;45:301-21.

[BRUENDERMAN2015] Bruenderman E, Martin RC 2<sup>nd</sup>. A cost analysis of a pancreatic cancer screening protocol in high-risk populations. *Am J Surg* 2015; 2010(3):409-16.

[CANTO2012] Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, Kamel IR, Schulick R, Zhang Z, et al. Frequent Detection of Pancreatic Lesions in Asymptomatic High-Risk Individuals. *Gastroenterology.* 2012;142(4):796-804.

[CANTO2013] Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut.* 2013;62(3):339-47.

[FERRI2016] Ferri MJ, Saez M, Figueras J, Fort E, Sabat M, López-Ben S, et al. Improved Pancreatic Adenocarcinoma Diagnosis in Jaundiced and Non-Jaundiced Pancreatic Adenocarcinoma Patients through the Combination of Routine Clinical Markers Associated to Pancreatic Adenocarcinoma Pathophysiology. *PLoS ONE.* 2016;11(1): e0147214.

[HARINCK2016] Harinck F, Konings IC, Kluijft I, Poley JW, van Hooft JE, van Dullemen HM, et al. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals. *Gut.* 2016;65(9):1505-13.

[ISAAKSON2017] Isaksson S, Jönsson P, Monsef N, Brunström H, Bendahl PO, Jönsson M, Staaf J, Planck M CA 19-9 and CA 125 as potential predictors of disease recurrence in resectable lung adenocarcinoma. *PLoS One.* 2017 Oct 19;12(10):e0186284. doi: 10.1371/journal.pone.0186284. eCollection 2017.

[LIANG2015] Liang B, Zhong L, He Q, Wang S, Pan Z, Wang T, et al. Diagnostic Accuracy of Serum CA19-9 in Patients with Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2015;21:3555-63.

[LU2015] Lu C, Xu CF, Wan XY, Zhu HT, Yu CH, Li YM. Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(28):8678-86.

[LUDWIG2011] Ludwig E, Olson SH, Bayuga S, Simon J, Schattner MA, Gerdes H, et al. Feasibility and yield of screening in relatives from familial pancreatic cancer families. *Am J Gastroenterol* 2011;106(5):946-54.

[MOCCI2015] Mocchi E, Guillen-Ponce C, Earl J, Marquez M, Solera J, Salazar-López MT et al. PanGen-Fam: Spanish registry of hereditary pancreatic cancer. *Eur J Cancer.* 2015 Sep;51(14):1911-7.

#### Références question 5 :

#### RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

ACHBT ► Conduites à tenir devant des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas ► THÉSAURUS

[MORINAGA2017] Morinaga T, Imai K, Yamashita YI, Yamao T, Kaida T, Nakagawa S, Hashimoto D Multicystic biliary hamartoma with extremely elevated CA19-9: a case report. SCAND J GASTROENTEROL. 2017 Aug;52(8):916-919. doi: 10.1080/00365521.2017.1322140. Epub 2017 May 9.

[MURAKAMI2018] Murakami M, Nagai Y, Tenjin A, Tanaka Y. Proposed cut-off value of CA19-9 for detecting pancreatic cancer in patients with diabetes: a case-control study. Endocr J. 2018;65(6):639-643.

[NISENBLAT2016] Cochrane Database Syst Rev. 2016.

[PARK2017] Park HJ, Jang KM, Song KD, Kim SH, Kim YK, Cha MJ, et al. Value of unenhanced MRI with diffusion-weighted imaging for detection of primary small (< 20 mm) solid pancreatic tumours and prediction of pancreatic ductal adenocarcinoma. Clin Radiol. 2017;72(12):1076-1084.

[SUD2014] Sud A, Wham D, Catalano M, Guda NM. Promising outcomes of screening for pancreatic cancer by genetic testing and endoscopic ultrasound. Pancreas. 2014;43(3):458-61.

[VASEN2016] Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, Slater EP, Matthäi E, Carrato A, et al. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. J Clin Oncol. 2016;34(17):2010-9.

[VERNA2010] Verna EC, Hwang C, Stevens PD, Rotterdam H, Stavropoulos SN, Sy CD, et al. Pancreatic cancer screening in a prospective cohort of high-risk patients: a comprehensive strategy of imaging and genetics. Clin Cancer Res. 2010;16(20):5028-37.

## 4. THÉMATIQUE 2 : DIAGNOSTIC PRÉCOCE

### 4.1. Questions traitées dans cette thématique

**Question 6** : Quels sont les signes cliniques qui doivent faire évoquer un cancer du pancréas ?

**Question 7** : Dans quelles circonstances doit-on rechercher un cancer du pancréas chez un diabétique ? Quel bilan réaliser ?

**Question 8** : Dans quelles circonstances doit-on rechercher un cancer du pancréas chez un patient atteint de pancréatite chronique ? Quel bilan réaliser ?

**Question 9** : Dans quelles circonstances doit-on rechercher un cancer du pancréas chez un patient atteint de pancréatite aiguë ? Quel bilan réaliser ?

### 4.2. Sélection bibliographique

#### 4.2.1. QUESTION 6

##### ❖ Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (Équation 5).

##### ❖ Critères de sélection des études

Population : sujets adultes

Types d'examens : première consultation, admission

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas

Critères de jugement retenus : délai entre premier symptôme et diagnostic, survie

##### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 43 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 42 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- hors sujet ;
- population : études avec un nombre de patients/effectif inclus insuffisant.

Par la suite, une référence a été exclue après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; aucun article n'a donc été conservé pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 6 références complémentaires ont été intégrées.

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 6 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

#### 4.2.2. QUESTION 7

##### ❖ Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (

Équation 6).

La recherche a été complétée par la revue des références contenues dans les articles.

#### ❖ Critères de sélection des études

Population : sujets adultes diabétiques

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas

#### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 57 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 47 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- hors sujet ;
- population : études avec un nombre de patients/effectif inclus insuffisant ;
- types d'études : résumés de congrès, revues non systématiques.

Par la suite, 4 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 6 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 11 références complémentaires ont été intégrées principalement issues des références bibliographiques des articles sélectionnés (dont 3 provenant d'autres équations de recherche du projet).

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 17 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 4.2.3. QUESTION 8

#### ❖ Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (Équation 7).

La recherche a été complétée par la revue des références contenues dans les articles.

#### ❖ Critères de sélection des études

Population : sujets adultes atteints de pancréatite chronique

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas

#### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 144 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 125 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- hors sujet ;
- population : études avec un nombre de patients/effectif inclus insuffisant ;
- types d'études : études de recherche fondamentale, revues non systématiques.

Par la suite, 15 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 4 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 52 références complémentaires ont été intégrées principalement issues des références bibliographiques des articles sélectionnés (dont 7 provenant d'autres équations de recherche du projet).

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 56 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

#### 4.2.4. QUESTION 9

##### ❖ Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (Équation 8). La recherche a été complétée par la revue des références contenues dans les articles.

##### ❖ Critères de sélection des études

Population : sujets adultes atteints de pancréatite aiguë

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas

##### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 9 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 6 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- hors sujet ;
- population : études avec un nombre de patients/effectif inclus insuffisant.

Par la suite, 2 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; un article a donc été conservé pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 19 références complémentaires ont été intégrées principalement issues des références bibliographiques des articles sélectionnés (dont 2 provenant d'autres équations de recherche du projet).

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 20 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 4.3. Question 6 : Quels sont les signes cliniques qui doivent faire évoquer un cancer du pancréas ?

#### 4.3.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

En France, l'âge moyen au moment du diagnostic est de 69 ans pour les hommes et 73 pour les femmes [DROUILLARD2018] (NP3).

Le pourcentage de diagnostic fait avant l'âge de 60 ans est de 20 %, avant l'âge de 50 ans de 5 % à 10 % [RAIMONDI2009] (NP3) et avant l'âge de 40 ans de 2 % [GILABERT2015] (NP4).

L'absence de manifestations spécifiques du cancer du pancréas (CP) entraîne un retard de diagnostic dans plus de 80 % des cas. Plusieurs symptômes sont associés à un stade plus ou moins avancé du CP. Les symptômes les plus courants sont : la fatigue, l'anorexie, la perte de poids, les douleurs abdominales et les urines foncées. Une tumeur avec ictère obstructif peut être associée à une vésicule biliaire palpable (signe de Courvoisier). Les tumeurs de la tête peuvent également être associées à une stéatorrhée (en raison d'une insuffisance pancréatique exocrine par obstruction du canal pancréatique principal) ou à un diabète. Les patients ayant une tumeur avancée peuvent présenter une masse palpable épigastrique, une hépatomégalie secondaire à des métastases hépatiques, une ascite causée par une carcinose péritonéale, une douleur, une infiltration vasculaire et nerveuse et/ou une obstruction duodénale. Le CP est associé aux thromboses artérielles et veineuses (état d'hypercoagulabilité). Le CP peut aussi être associé à des adénomégalies palpables.

Dans une étude prospective, 185 patients avec CP ont été inclus, le recrutement des sujets ayant été réalisé de 1992 à 1995 dans 5 hôpitaux généraux d'Espagne (NP2) [PORTA2005]. Au moment du diagnostic, les symptômes les plus fréquents étaient : une asthénie (86 %), une anorexie (83 %) et une perte de poids (85 %) ; une cachexie était observée à l'admission chez 13 % des patients. Chez 79 % des patients, il existait une douleur abdominale (surtout épigastrique). La symptomatologie liée à une cholestase constituait le troisième groupe de signes et symptômes : coloration des urines (59 %), ictère (55 %), selles décolorées (54 %) et prurit (32 %). Les nausées, les vomissements et la diarrhée étaient également fréquents. Un patient sur 6 (16 %) présentait un ictère sans douleur associée. Le délai médian entre le premier symptôme et le diagnostic était de 2 mois (moyenne : 3,5 mois).

Le premier signe clinique que les patients ont déclaré avoir ressenti était la douleur abdominale (42 % des patients, dont douleur épigastrique, 14 % ; douleur de la fosse iliaque droite, 7 % ; douleur abdominale non élective, 21 %). De plus, 3 % des patients ont signalé une douleur dorsale comme symptôme initial. L'ictère était le premier symptôme chez 17 % des patients.

Le type de symptôme dépendait du stade tumoral et de la localisation tumorale. Aucune tumeur stade I n'était associée à une masse épigastrique palpable à l'admission, alors que les chiffres correspondants pour les stades III et IV étaient respectivement de 13 % et 11 % ( $p = 0,028$ ). Tous les signes et symptômes liés à la cholestase étaient individuellement associés à des tumeurs localisées ( $p < 0,001$ ). L'intervalle symptôme-diagnostic tendait à être plus faible pour les tumeurs de la tête que pour les cancers du corps ou de la queue ( $p = 0,058$ ). Plus particulièrement, les symptômes liés à la cholestase étaient significativement plus fréquents dans les tumeurs affectant la tête pancréatique ( $p < 0,001$ ), tout comme la stéatorrhée ( $p < 0,05$ ). Une masse épigastrique tendait à être plus fréquemment présente dans les tumeurs du corps et de la queue, tandis que le signe de Courvoisier était plus fréquent dans les tumeurs de la tête. Lorsque la maladie touchait le corps pancréatique, la douleur était plus fréquente ( $p < 0,05$ ). (NP2) [PORTA2005].

Ceci était confirmé par une étude rétrospective ayant inclus 170 patients entre 2001 et 2010. Le délai entre le premier symptôme et le diagnostic variait en fonction du type de symptôme : douleur : 4,6 semaines (IC-95 % 4,3–5,2) ; ictère : 7,1 semaines (IC-95 % 6,7–7,7), perte de poids : 12,1 semaines (IC-95 % 11,8–12,7),  $p = 0,0167$ . La survie était associée au type de symptômes au moment du diagnostic : douleur 15 mois (IC-95 % 12,5–21,9), ictère 11,1 mois (IC-95 % 10,8–11,7), perte de poids 6,5 mois (IC-95 % 3,4–7,2) ;  $p = 0,0057$ . (NP3) [GOBBI2013].

L'enquête française nationale REPÈRE a évalué la présentation clinique initiale des CP et leur impact sur la prise en charge des patients sous la forme d'interrogatoire. Un questionnaire était proposé aux médecins généralistes ( $n = 300$ ) et spécialistes (oncologues/gastroentérologues = 62) concernant 728 patients avec un CP. Parmi ceux-ci, 200 patients étaient directement interrogés par questionnaire. (NP2) [HAMMEL2017].

Lors de la première consultation, les patients ont signalé les symptômes suivants comme signes initiaux potentiels de la maladie : perte de poids (66 %), fatigue (53 %) ou anorexie (47 %). Les 3 groupes de répondants ont cité ces symptômes comme étant les plus fréquents. Dans 87 % des cas, le médecin généraliste était le premier interlocuteur pour la première consultation. Lors de la première consultation, 95 % des médecins généralistes ont demandé des examens complémentaires. Dans 17 % des cas, les médecins généralistes prescrivaient d'abord un traitement symptomatique avant d'orienter le patient vers un spécialiste. Le délai médian entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de cancer du pancréas était de 41 jours selon les données des patients, 65 jours selon les médecins généralistes, et 43 jours selon les gastroentérologues quand ils avaient été consultés en premier. Ce délai variait selon les symptômes : il était réduit en cas d'ictère (15 jours en moyenne,  $\pm 8$  J,  $p < 0,1$ ) ou en cas d'inquiétude du patient face aux premiers symptômes (11 jours en moyenne  $\pm 6$  J,  $p < 0,05$ ) ; il était augmenté en cas de prescription d'un traitement symptomatique initial par le médecin traitant (+ 12 jours en moyenne,  $\pm 6$  J,  $p < 0,05$ ). (NP2) [HAMMEL2017].

#### 4.3.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Les symptômes les plus fréquents du cancer du pancréas sont l'asthénie, l'anorexie et la perte de poids, marquant le début de la maladie chez environ 50 % des malades et présents au moment du diagnostic chez environ 85 % des malades (NP3).

Les autres signes fréquents sont les douleurs abdominales mais aussi dorsales (environ 80 % des patients lors du diagnostic) et les signes en rapport avec l'obstruction biliaire (environ 55 % des patients) (NP3).

Le délai médian entre le premier symptôme et le diagnostic est compris entre 45 et 60 jours, mais est plus précoce en cas d'ictère ou en cas d'inquiétude du patient (NP4).

#### 4.3.3. RECOMMANDATIONS

Il est recommandé de rechercher un cancer du pancréas, chez un patient de plus de 50 ans, devant (Grade B) :

- - une altération de l'état général associant asthénie, anorexie et perte de poids ;
- - des douleurs épigastriques ou abdominales, avec altération de l'état général, ou non expliquées après exploration par endoscopie digestive haute ;
- - un ictère rétionnel associant coloration foncée des urines, selles décolorées et fréquemment prurit.

## 4.4. Question 7 : Dans quelles circonstances doit-on rechercher un cancer du pancréas chez un diabétique ? Quel bilan réaliser ?

### 4.4.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### Quelle relation entre diabète et adénocarcinome du pancréas (ADCP) ?

La relation entre diabète et cancer est complexe car le diabète est un facteur de risque établi de cancer du pancréas mais est également un phénomène « paranéoplasique », d'apparition fréquente dans les 3 années précédant le diagnostic de cancer. Des études ont montré que l'insulino-résistance ou des hyperglycémies provoquées et répétées sont associées au cancer du pancréas. (NP2) [KOWALSKA2008].

Une étude de cohorte portant sur près de 1,3 million de patients suivis pendant 10 ans a permis de constater que les patients ayant des taux de glycémie à jeun supérieurs à la normale ( $> 140$  mg/dL) ont également le plus grand taux de mortalité par cancer après ajustement sur la consommation de tabac et d'alcool. L'ADCP est le cancer pour lequel cette association est la plus forte. Le risque est de 1,91 (95 % IC : 1,52-2,41) chez les hommes et de 2,05 (95 % IC : 1,43-2,93) chez les femmes. (NP1) [JEE2005].

L'insuline et l'« insulin-like growth factor » sont les 2 responsables incriminés dans l'augmentation du risque de cancer par la stimulation de la prolifération tumorale par la voie de la tyrosine kinase. On note une augmentation de l'expression des récepteurs de l'insuline au niveau tumoral. (NP4) [BOYD2003].

L'association cancer du pancréas et diabète est une association bien réelle comme démontrée dans une étude cas-témoins de plus de 1 500 patients. Parmi 512 patients avec cancer du pancréas, 47 % étaient diabétiques versus 7 % parmi la population de 933 témoins ( $p < 0,0001$ ). (NP1) [PANNALA2008].

Dans une méta-analyse, le diabète de type 1 était facteur de risque d'ADCP, HR : 2,00 (IC 95 : 1,37-3,01) (NP2) [STEVENSON2007] ; dans une autre (36 études incluses), le diabète de type 2 l'était également, HR : 1,94 (IC 95 : 1,53-2,46). (NP1) [HUXLEY2005].

Ce risque est majeur au cours des 3 années précédant le diagnostic de cancer mais persiste même au-delà de 10 ans d'évolution du diabète avant le diagnostic de cancer du pancréas, RR : 1,51 (IC 95 : 1,16-1,96). (NP1) [HUXLEY2005].

Une méta-analyse incluant 1 458 patients atteints de cancer du pancréas et 1 528 témoins appariés selon l'âge et le sexe a montré que, comparativement aux témoins, les patients atteints de diabète de longue date ( $\geq$  durée de 2 ans) présentaient une augmentation modérée de cancer du pancréas, avec un RR de 2,11 (95 % CI ; 1,51-2,94). Inversement, le risque était significativement plus élevé chez les sujets atteints de diabète de type 2 (durée  $< 2$  ans), avec un OR = 4,43 (3,44-5,72) comparativement aux témoins sans diabète (NP2) [BEN2011]. De même, une méta-analyse récente trouvait une association entre diabète évoluant depuis plus de 2 ans et cancer du pancréas (OR = 1,90 (95 % CI, 1,72–2,09)). Dans cette étude, le risque de cancer du pancréas diminuait avec la durée du diabète, mais un surrisque persistait après 20 ans d'évolution du diabète (OR 1,30, 95 % CI 1,03–1,63). (NP2) [BOSETTI2014].

Le diabète est donc un facteur de risque de cancer du pancréas, surtout si diagnostiqué avant 60 ans (OR = 1,55 ; 95 % CI, 1,16–2,06) (NP3) [MCWILLIAMS2016]. L'absence de contrôle glycémique semble être un facteur augmentant l'incidence du cancer du pancréas (HR = 2,53 (95 % CI 1,96–3,26)) mais également aggravant le pronostic du cancer du pancréas (HR = 3,61, 95 % CI 1,34–9,78). (NP2) [ER2016].

Toutefois, ce risque de cancer du pancréas sur l'ensemble des diabétiques est modéré et la majorité des diabètes apparaissent dans les 3 années avant le diagnostic de cancer (dans les 6 mois pour 56 % des patients), ce qui suggère que la majorité des diabètes associés aux ADCP sont d'origine para-néoplasique.

Dans une étude comprenant 2 122 diabétiques, 0,85 % ont développé un diabète dans les 3 ans avant le diagnostic de cancer. Le facteur de risque était un âge au diagnostic de cancer  $> 69$  ans (OR = 4,52 (IC 95 1,61-12,74)). Au total,  $< 1$  % des diabétiques âgés de  $> 50$  ans avaient un cancer dans les 3 ans suivant l'apparition du diabète. (NP1) [CHARI2005].

Le diabète récent est une manifestation du cancer du pancréas, et ceci sur les données suivantes : (1) le diabète d'apparition récente est associé à une prévalence élevée de cancer du pancréas ; (2) le diabète associé au cancer du pancréas est principalement récent ; (3) la résection du cancer du pancréas peut améliorer le diabète ; et (4) des données expérimentales. (NP1) [BARTOSCHHARLID2010].

Les patients qui développent un diabète de type 2 courent un risque significativement plus élevé d'un diagnostic de cancer du pancréas dans les 3 ou 4 années qui suivent le diagnostic en comparaison aux témoins non diabétiques ou aux patients avec une durée d'évolution d'un diabète de type 2 plus longue. Il existe en effet une corrélation négative entre le risque relatif et la durée du diabète, identifiée dans une étude portant sur 2 611 patients suivis sur une période de 60 mois. Dans cette étude, une proportion plus élevée de cancer du pancréas par rapport aux témoins avaient des critères diagnostiques de diabète au cours des 60 mois précédents (40,2 % vs 19,2 %,  $p < 0,0001$ ). Les proportions étaient semblables dans les périodes de 60 à 48 mois ( $p = 0,76$ ) et de 48 à 36 mois ( $p = 0,06$ ) ; toutefois, une plus grande proportion de cas de cancer du pancréas par rapport aux témoins répondaient aux critères du diabète dans les périodes de 36 à 24 mois ( $p = 0,04$ ), 24 à 12 mois ( $p < 0,001$ ) et 12 à 0 mois avant le diagnostic de cancer du pancréas ( $p < 0,001$ ). Le diabète était plus souvent récent chez les patients ayant un cancer du pancréas que chez les témoins (52,3 % vs 23,6 %,  $p < 0,0001$ ). (NP1) [SHARMA2018].

Une étude prospective portant sur 512 cancers du pancréas et 933 témoins montrait que la prévalence du diabète était plus élevée (47 % vs 7 % ;  $p < .001$ ) et surtout pour le diabète d'apparition récente ( $< 2$  ans) (74 % vs 53 % ;  $p = 0,002$ ) parmi les cas que les témoins. Après duodéno pancréatectomie céphalique ( $n = 105$ ), 17/30 patients (57 %) atteints d'un cancer du pancréas avec un diabète récent ne répondaient plus aux critères de diabète en postopératoire, contre 11 patients atteints de diabète « ancien » ( $p = 0,009$ ) (NP2) [PANNALA2008]. Cette amélioration du diabète après résection était confirmée dans une étude cas-témoin récente (NP3) [SHARMA2018A]. Cette étude montrait également une corrélation entre la glycémie à jeun et le volume tumoral : une hyperglycémie était trouvée à partir d'un volume tumoral compris entre 1,1-2,0 mL et s'aggravait progressivement avec les doubléments du volume tumoral. L'hyperglycémie était un marqueur plus sensible de cancer que l'élévation du CA 19-9 pour des volumes tumoraux de 8,1 à 16,0 mL, 75 % vs 27 % ( $p = 0,002$ ) et que l'atteinte ganglionnaire pour des volumes tumoraux de 2,1 à 4,0 mL, 53 % vs 31 % ( $p = 0,03$ ).

#### **Dans quelles circonstances doit-on rechercher un cancer du pancréas chez un diabétique ?**

La reconnaissance d'un diabète récent comme une manifestation précoce du cancer du pancréas pourrait améliorer la détection du cancer du pancréas asymptomatique à un stade encore curable. Néanmoins, il est actuellement impossible de distinguer un diabète de novo de type 2 d'un diabète de novo associé à un cancer du pancréas. Des études ont tenté de déterminer un sous-groupe de patients diabétiques à risque élevé de cancer du pancréas, qui pourraient justifier des examens de screening. Un patient âgé d'au moins 50 ans atteint d'un diabète d'apparition récente a, comparativement à la population générale, un risque 6 à 8 fois plus élevé de se voir diagnostiquer un dans les 3 ans suivant le diagnostic de diabète avec une incidence d'environ 1 %. (NP1) [CHARI2005].

L'intérêt du dosage du CA19-9 a été évalué dans le diabète *de novo* dans une étude rétrospective : sur 1 719 patients dont le CA19-9 a été mesuré dans l'année qui a suivi le diagnostic de diabète, 7,6 % (32/419) des patients ayant un marqueur élevé et 1,5 % (19/1 300) des patients ayant un marqueur normal ont développé un cancer du pancréas (OR = 5,57). En fixant un cut-off à 37 ui/mL, la sensibilité et la spécificité étaient de 67 et 82 % respectivement (avec une aire sur la courbe = 0,92). Les cancers diagnostiqués dans le groupe « CA19-9 élevé » avaient un stade plus avancé ( $p = 0,018$ ). (NP4) [CHOE2016].

Une étude rétrospective portant sur 453 patients avec un diabète récent dont 151 ayant un cancer du pancréas, a montré que les patients ayant un cancer du pancréas étaient plus âgés ( $61,3 \pm 10$  vs  $55,8 \pm 10$ ,  $p < 0,0001$ ), avaient une perte de poids plus importante ( $4,1 \pm 4,7$  vs  $0,4 \pm 1,5$ ,  $p < 0,0001$ ), un Indice de masse corporelle (IMC) plus faible ( $24,5 \pm 3,2$  vs  $25,6 \pm 3$ ,  $p = 0,001$ ), et un antécédent familial de diabète moins fréquent que le groupe contrôle (14 vs 37 %,  $p < 0,0001$ ). En analyse multivariée, l'âge (OR = 1,04,  $p = 0,002$ ), la perte de poids (OR = 1,68,  $p < 0,0001$ ), un BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> (OR = 0,81,  $p < 0,0001$ ), et l'absence d'antécédents familiaux de diabète (OR = 0,34,  $p = 0,002$ ) étaient des facteurs indépendants de cancer du pancréas. L'association diabète récent - absence d'antécédent familial de diabète, et un des facteurs suivants (âge  $\geq 65$  ans, IMC  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>, perte de poids  $> 2$  kg) avait une sensibilité = 80,8 %, spécificité = 67,6 %, vpp = 2,5 %, vpn = 99 %.(NP4) [LEE2012].

Un modèle de prévision des risques a été proposé en 2017 afin d'identifier les patients nouvellement diabétiques à haut risque de cancer. Dans cette étude de cohorte rétrospective basée sur les données de population du Royaume-Uni, 109 385 diabétiques âgés de plus de 35 ans avec plus de 3 ans de suivi étaient inclus. Parmi eux, 390 (0,4 %) ont développé un cancer dans les 3 ans. Le modèle final pour le calcul de risque de cancer était basé sur l'âge, l'indice de masse corporelle, la variation de l'indice de masse corporelle, le tabagisme, l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons et les médicaments antidiabétiques, ainsi que les

niveaux d'hémoglobine A1C, de cholestérol, d'hémoglobine, de créatinine et de phosphatases alcalines. La surface sous la courbe était de 0,82 (IC 95 = 0,75-0,89). Si le seuil de risque pour le dépistage était fixé à 1 % sur 3 ans, seuls 6,19 % de la population de nouveaux diabétiques seraient soumis à un dépistage, ce qui permettrait d'identifier les patients avec cancer avec une sensibilité de 44,7 %, une spécificité de 94 % et une valeur prédictive positive de 2,6 %. (NP2) [BOURSI2017].

Un deuxième modèle a été publié récemment. Dans cette étude rétrospective, un modèle statistique de prédiction du risque de cancer du pancréas nommé ENDPAC (Enriching New-Onset Diabetes for Pancreatic Cancer) a été développé. Il permet d'identifier un sous-groupe des patients ayant un diagnostic récent de diabète et à risque très élevé de cancer du pancréas (4 % dans les 3 ans, score supérieur ou égal à 3) et un sous-groupe de patient ayant lui un risque très faible de cancer du pancréas (< 0,1 % à 3 ans, score = 0). Les auteurs ont analysé rétrospectivement les données de 4 cohortes indépendantes de patients (n = 1 561) atteints de diabète nouvellement diagnostiqué (sur la base du statut glycémique ; données recueillies à la date du diagnostic et 12 mois auparavant). Trois facteurs ont été identifiés comme les plus fortement associés au cancer du pancréas : changement de poids, modification de la glycémie et âge au début du diabète. Le score statistique ENDPAC a été développé en pondérant les 3 facteurs identifiés. Ce modèle a ensuite été validé sur une cohorte indépendante (n = 1 096 patients diabétiques ; dont 9 ont eu un cancer du pancréas dans les 3 ans suivant le diagnostic de diabète). Dans la cohorte de validation, un score d'au moins 3 (à haut risque de cancer du pancréas) identifiait 7/9 patients atteints de cancer du pancréas (78 %) avec une spécificité de 85 %. Un score END-PAC élevé chez les patients qui n'avaient pas de cancer du pancréas (faux positifs) était souvent dû à des facteurs tels que la prescription récente de stéroïdes ou une tumeur maligne d'une autre localisation. Un score END-PAC d'au moins 3 identifiait 75 % des patients de la cohorte plus de 6 mois avant le diagnostic de cancer du pancréas. Un score ENDPAC inférieur ou égal à 0 (chez 49 % des patients) signifiait que les patients présentaient un risque extrêmement faible de cancer du pancréas (< 0,1 %). (NP3) [SHARMA2018A].

#### 4.4.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Il est actuellement impossible de distinguer un diabète de novo de type 2 d'un diabète de novo associé à un cancer du pancréas. Des études ont tenté de déterminer un sous-groupe de patients diabétiques à risque élevé de cancer du pancréas, qui pourraient justifier des examens de screening. Un patient de plus de 50 ans atteint d'un diabète d'apparition récente a, comparativement à la population générale, un risque 6 à 8 fois plus élevé de se voir diagnostiquer un ADCP dans les 3 ans suivant le diagnostic de diabète avec une incidence d'environ 1 %. (NP3).

#### 4.4.3. RECOMMANDATIONS

Il est recommandé de dépister un cancer du pancréas chez un diabétique en cas :

1. d'apparition récente du diabète (< 12 mois) chez un patient âgé de plus de 50 ans sans antécédent familial de diabète, ni surpoids (IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>) (avis d'experts).
2. d'apparition récente du diabète (< 12 mois) chez un patient ayant une perte de poids > 10 % du poids du corps (avis d'experts).

En cas de décompensation récente d'un diabète ancien sans maladie intercurrente expliquant la décompensation, il n'est pas possible d'émettre de recommandations.

Il est recommandé d'effectuer comme bilan de dépistage une TDM ou une IRM du pancréas (faites selon une technique dédiée) (avis d'experts).

## 4.5. Question 8 : Dans quelles circonstances doit-on rechercher un cancer du pancréas chez un patient atteint de pancréatite chronique ? Quel bilan réaliser ?

### 4.5.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### Pancréatite chronique et risque de cancer : quel sous-groupe de patients est à fort risque de cancer ?

Indépendamment de son origine et du lien éventuel avec le tabagisme, la pancréatite chronique (PC) est un facteur de risque d'adénocarcinome du pancréas. En 1993, une première série multicentrique rapportait le suivi de patients issus de 6 pays occidentaux de 1946 à 1989 avec un suivi médian de 7 ans. Un surrisque de cancer du pancréas était trouvé avec un ratio d'incidence standardisé (SIR) de 16,5 [11,1-23,7]. Dix ans après les premiers symptômes de la PC, le taux de risque de cancer était de 1,8 % (NP2) [LOWENFELS1993]. Une seconde étude monocentrique avec une période d'inclusion de 1973 à 1997 et un suivi médian de 9 ans rapportait un risque de cancer du pancréas estimé à 4 % après 20 ans d'évolution de la PC. Le SIR était estimé à 27 [7,3-68,3]. Tous les patients étaient alcooliques chroniques et présentaient des critères morphologiques de PC (calcifications pancréatiques parenchymateuses ou intracanalaires et/ou anomalies canalaire). Bien qu'il existe un réel surrisque par rapport à la population générale, un dépistage systématique au cours de la pancréatite chronique alcoolique n'est pas recommandé car le risque absolu reste limité (4 % après 20 ans d'évolution), les protocoles de dépistage sont lourds et manquent d'efficacité. Enfin, le risque majeur de mortalité dans cette population est représenté par les complications liées à la PC elle-même : diabète (3 à 24 % des décès), complications des pancréatites aiguës sur pancréatites chroniques et surtout complications de l'alcoolisme et du tabagisme chronique telles que la cirrhose, les cancers ORL et de l'œsophage... (NP2) [MALKA2002].

Au cours de la pancréatite chronique héréditaire (PCH), le risque de cancer est largement supérieur à celui de la PC d'origine alcoolique. La durée d'évolution plus importante de la PC et une exposition plus longue aux phénomènes inflammatoires, évoluant depuis l'enfance, constituent l'explication la plus probable. La première série internationale (10 pays en Europe, au Japon et aux États-Unis) a inclus 246 patients. Les analyses génétiques réalisées étaient disponibles pour 30 % des patients (gène PRSS1). Huit cancers étaient diagnostiqués. Le taux standardisé d'incidence (SIR) estimé de cancer était de 53 (23-105). Le risque augmentait avec l'origine paternelle de la transmission des mutations de PRSS1 (NP2) [LOWENFELS1997]. Une deuxième étude provenant d'Europe (14 pays) comprenait 418 patients. Un cancer du pancréas était diagnostiqué chez 26 patients, confirmé par un examen histologique (biopsie ou pièce chirurgicale) chez 15 patients (57 %). Les risques globaux cumulés de cancer étaient respectivement de 9,8 % [3,6-16] et 18,8 % [8,6-29] à l'âge de 60 et 70 ans. Les SIR estimés après ajustement sur l'âge et les gestes chirurgicaux éventuels étaient respectivement de 67 [50-82], 72 [46-97] et 60 [37-83] pour la population totale, les hommes et les femmes (NP2) [HOWES2004]. Enfin, dans l'étude française réalisée à partir de la cohorte nationale de patients atteints de PCH, les risques cumulés de cancer du pancréas à 50, 60 et 75 ans étaient respectivement de 10 % (IC 95 % = 1 %-18 %), 18,7 % (IC 95 % = 3 %-32 %) et 53,5 % (IC 95 % = 7 %-76 %). La PCH était associée à un risque élevé relatif et absolu de cancer par rapport à la population générale (SIR = 87 - IC 95 % = 42-114). Selon le sexe, le SIR était respectivement de 69 (IC 95 % = 25-150) et 142 (IC 95 % = 38-229), chez les femmes et les hommes. Le type de mutation de PRSS1, l'origine de la transmission des mutations de PRSS1 ou la présence d'autres types de mutations des gènes CFTR et SPINK1 n'étaient pas associés à un risque accru de cancer, contrairement au diabète (risque relatif = 13 ; IC 95 % = 3-65) et au statut de fumeur. Le risque relatif de cancer chez les fumeurs était de 8,55 (IC 95 % = 1-70), avec un risque cumulé supérieur à 50 % à 70 ans. (NP2) [REBOURS2008].

En cas de mutations du gène SPINK1, qui code pour un inhibiteur du trypsinogène cationique, de transmission autosomique récessive ainsi que de mutation de CFTR, codant pour un canal chlore impliqué dans la mucoviscidose maladie, le risque de cancer du pancréas est moins bien connu. Cependant, il existe un surrisque clair comme démontré dans l'étude de 2007 basée sur les registres américains du SEER sur une population de plus de 28 000 patients ayant une mucoviscidose. Le risque relatif de cancer était de 5,3 (IC 95 % = 2,4-10,1). (NP2) [MAISONNEUVE2007].

En cas de pancréatite chronique auto-immune, il existe probablement un risque de cancer mais rare et mal documenté sous forme de quelques séries de cas sans estimation à large échelle disponible ([HOWES2004], [REBOURS2009], [REBOURS2008], [LOWENFELS1997], [LOWENFELS2000] (NP2)).

## Quelles manifestations cliniques chez les patients avec pancréatite chronique doivent faire suspecter un cancer ?

Les données dans la littérature sont très peu nombreuses (absence d'études cas-témoins ou de cohortes) pour répondre scientifiquement. Les signes cliniques ne sont pas spécifiques à la présence sous-jacente de la pancréatite chronique mais sont similaires aux signes cliniques observés au cours des cancers du pancréas sporadiques.

Les situations cliniques évocatrices, devant déclencher des examens morphologiques de dépistage sont ((NP1) [SHARMA2018], (NP3) [SHARMA2018A]) :

- l'apparition d'un diabète : le diabète est une manifestation classique au cours de l'histoire naturelle de la PC (diabète pancréatoprive de type 3) ; cependant toute survenue de diabète doit être à l'origine de mesures de dépistage de cancer pendant les 3 années suivant le diagnostic (recommandations d'experts) car il peut être également l'expression précoce paranéoplasique d'une lésion maligne évolutive ;
- la décompensation d'un diabète initialement stabilisé par un traitement antidiabétique adapté ;
- la survenue ou la résurgence de douleurs pancréatiques chroniques initialement contrôlées ;
- la survenue d'une pancréatite aiguë au cours d'une pancréatite chronique quiescente. Elle peut être le signe d'une obstruction canalaire nouvelle d'origine tumorale ;
- une perte de poids significative (> 10 % du poids du corps) non expliquée par un régime ;
- une majoration de l'insuffisance pancréatique exocrine (élévation du débit de graisses fécales) malgré une prise adaptée d'extraits pancréatiques et en dehors d'une pancréatite aiguë ;
- une cholestase d'apparition récente ou un ictère.

### Imagerie : TDM et IRM

La stratégie de dépistage en imagerie du cancer sur pancréatite chronique a pour but un diagnostic précoce permettant un traitement curatif. Le diagnostic de pancréatite chronique en imagerie est fait par la TDM et la cholangio-pancréatographie par résonance magnétique (CPIRM) ([TIRKES2018] [RUCKERT2013] (NP3) - [CONWELL2014] [WHITCOMB2016] [CHOUERI2010], [LOHR2017] (NP4)).

Les pancréatites chroniques sont le plus souvent calcifiantes. Les calcifications sont présentes chez 20 à 40 % des patients avec une PC alcoolique, souvent après 5-10 ans d'évolution. [LOHR2017] (NP4)

Les critères diagnostiques de pancréatite chronique en IRM sont : 1) une dilatation du canal pancréatique principal (CPP) irrégulière dite « moniliforme » correspondant à une alternance de dilatation et de sténose sans désaxation du CPP ; 2) une dilatation des canaux secondaires, ce qui les rend visibles. La visualisation de plus de 3 canaux secondaires est nécessaire. Ces canaux sont typiquement linéaires, fins, courts, directement branchés sur le canal principal, à angle aigu dirigé vers l'amont et diffusément répartis. Ils peuvent être à base d'implantation large, mais non kystiques (à la différence des TIPMP). Les calculs intracanaux peuvent siéger dans les canaux secondaires ou dans le CPP. Le parenchyme est atrophique soit de façon globale ou localisée (épaisseur globale du parenchyme < 2 cm), avec le plus souvent, des calcifications ([TIRKES2018], [MANIKKAVASAKAR2014] (NP3) - [SANDRASEGARAN2010] (NP4)).

L'IRM associée à la CPIRM a une sensibilité de 84 % et une spécificité de 97 % pour le diagnostic de cancer du pancréas. Pour différencier pancréatite chronique du cancer du pancréas, une sensibilité de 93 % et une spécificité de 75 % ont été rapportées mais, sur le terrain particulier de la pancréatite chronique, les performances sont moins bonnes (sensibilité de détection du cancer 67 %, avec une spécificité de 45 %), même après avoir utilisé toutes les techniques d'imagerie (IRM, TDM, EUS conventionnelle). ([KIM2007], [ISSA2017] (NP3)).

L'injection de sécrétine lors d'une CPIRM augmente la sensibilité de détection de la pancréatite chronique, mais avec une faible sensibilité et une spécificité modérée, ne permettant pas de recommander cette injection. (NP3) [LIU2016].

Au cours du suivi des patients avec pancréatite chronique, éviter une exposition aux rayons X liée à la TDM semble préférable. Cependant il semble souhaitable de réaliser une TDM initiale car les calcifications sont mieux vues en tomodensitométrie. La tomodensitométrie est également utile en cas d'IRM techniquement défailante. [LOHR2017] (NP4).

Les anomalies canalaire et l'atrophie glandulaire dus à la PC doivent être comparées avec les imageries antérieures ; toute modification rapide ou franche fait suspecter un cancer. [YAMADA2010] (NP3).

Les signes de cancer développé sur pancréatite chronique sont le développement d'une masse qui refoule les calcifications et efface les canaux secondaires dilatés et/ou entraîne une sténose courte, serrée et abrupte du canal pancréatique principal. La lumière du canal principal disparaît complètement le plus souvent dans la tumeur. Le canal principal est dilaté en amont de l'obstruction. Une sténose de mêmes caractéristiques sur le cholédoque intra-pancréatique est possible ; une sténose bicanalaire (voie biliaire principale et canal pancréatique) est très évocatrice du cancer. ((NP4) [BARRAL2013], [MOHAMED2017]).

L'IRM avec diffusion aide peu au diagnostic différentiel entre pseudo-masse inflammatoire et cancer, car elle est peu spécifique ([KIM2017] (NP3) - [BARRAL2013], [RUCKERT2013], [YAMADA2010], [MOHAMED2017] (NP4)).

### **Imagerie TEP-FDG**

En imagerie, il est souvent difficile de détecter des plages d'adénocarcinome dans un pancréas remodelé par des lésions de pancréatite chronique. L'équipe de Imdahl et coll. a réalisé des examens TEP-FDG chez 12 patients présentant une pancréatite chronique, 3 patients présentant une pancréatite aiguë, 27 patients un adénocarcinome et 6 patients contrôles. L'histologie était disponible chez tous les patients. La SUV (Standard uptake value) des masses pancréatiques était supérieure à 4,0 chez les patients présentant un adénocarcinome du pancréas, entre 3,0 et 4,0 chez les patients présentant une pancréatite chronique et moins de 3,0 chez les patients contrôles. Avec ces valeurs seuils, la sensibilité et la spécificité de la TEP-FDG pour le diagnostic d'adénocarcinome étaient égales à respectivement 96 % et 100 % (NP4) [IMDAHL1999]. De la même façon, Van Kouwen et coll. ont comparé les résultats de la TEP-FDG dans 3 groupes de patients : un groupe de 77 patients ayant une pancréatite chronique non compliquée d'adénocarcinome (n = 77), un second groupe de 6 patients ayant une pancréatite chronique compliquée d'un adénocarcinome pancréatique et un dernier groupe de patients avec adénocarcinome pancréatique sans pancréatite chronique (n = 26). Seule dans le premier groupe de patients avec pancréatite chronique non compliquée d'adénocarcinome, la TEP-FDG ne montrait aucune captation du FDG au niveau pancréatique (NP4) [VANKOUWEN2005]. Dans les études plus anciennes de Friess et coll. et Zimny et coll., les valeurs de SUV chez les patients présentant une pancréatite chronique étaient toujours inférieures à ceux des patients présentant un adénocarcinome (3,09 vs 0,87 dans l'étude de Friess et coll.) en dehors de certaines situations comme l'hémorragie ou le drainage biliaire ([FRIESS1995], [ZIMNY1997] (NP4)). L'étude prospective de Schick et coll. menée sur 46 patients présentant une lésion pancréatique solide (de plus de 10 mm) a retrouvé de très bonnes valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative de la TEP-FDG, égales à respectivement 89 % ; 74 %, 83 % et 82 %, comparables à celles de l'échoendoscopie (NP4) [SCHICK2008]. La méta-analyse de Wu et coll. ayant porté sur 16 études et 804 patients a retrouvé de très bonnes valeurs de sensibilité de la TEP-FDG pour la caractérisation des lésions pancréatiques, égales à 0,87 (95 % IC= 0,82- 0,81) et des valeurs de spécificité moins élevées, égales à 0,83 (95 % IC = 0,71- 0,91) (NP3) [WU2012]. Cependant, des résultats faussement positifs de la TEP au FDG ont été décrits en cas de poussée inflammatoire de pancréatite chronique ((NP4) [SHREVE1998]), ou de pancréatite auto-immune ((NP4) [LEE2009]) où l'accumulation du FDG peut être intense et focale, ou de pancréatite infectieuse en particulier tuberculeuse ([SANABE2002], [SANTOSH2015] (NP4)).

### **Échoendoscopie (EUS)**

Quelle est la place de l'échoendoscopie (EUS) dans le dépistage du cancer au cours de la pancréatite chronique ?

L'EUS peut augmenter la précision du diagnostic chez les patients atteints de pancréatite chronique qui présentent des lésions pancréatiques kystiques et solides. L'EUS améliore la précision pour la caractérisation des lésions focales pancréatiques. Toutefois, les ultrasons sont arrêtés par les calcifications, rendant l'examen incomplet chez les malades porteurs de PC évoluées. À noter que les études prospectives contrôlées qui définissent le rôle de l'EUS dans la PC font défaut. Les agents de contraste injectés par voie intraveineuse permettent la caractérisation en temps réel de la perfusion pancréatique. Une administration répétée peut être effectuée dans la même session si nécessaire. Le Sonovue®, approuvé pour l'échographie cardiaque et la caractérisation des tumeurs du foie, est l'agent de contraste le plus largement utilisé ([KERSTING2009] (NP3) - [DONOFRIO2005], [DONOFRIO2006], [DONOFRIO2007], [BEYERENKE2010] (NP4)).

En mode conventionnel, l'EUS est limitée dans sa capacité à différencier la pancréatite dans sa forme pseudo-tumorale, du cancer du pancréas. Un adénocarcinome est typiquement hypoéchogène dans la phase artérielle en raison de sa faible vascularisation, alors que la pancréatite focale présente typiquement un contraste similaire à celui du parenchyme pancréatique environnant mais un aspect hypoéchogène est fréquent, ce qui complique le diagnostic différentiel avec la seule EUS en mode conventionnel ([DIETRICH2008], [FACCIOLI2009] (NP4)).

L'EUS a un rôle potentiel dans le suivi des patients atteints de pancréatite chronique pour la détection (précoce) de tumeurs. Il existe cependant un réel manque de données concernant le rôle de l'EUS dans le suivi prospectif de ces patients. Cependant, en raison de la précision de l'EUS pour l'évaluation à la fois du parenchyme pancréatique et du système canalaire, cette méthode est très utile pour la détection de lésions précoces cancéreuses, notamment des masses pancréatiques inférieures à 1 cm, même si cette capacité est réduite en présence de pancréatite chronique. ([CANTO2006], [KINNEY2008] (NP3)).

#### **Quel est le rôle de l'EUS avec élastographie, EUS de contraste et de la biopsie pour le diagnostic différentiel des masses pancréatiques solides ?**

Du fait des limites de l'EUS conventionnelle (cf. supra), l'élastographie et l'EUS de contraste peuvent fournir des informations utiles mais leur rôle dans ce contexte doit encore être évalué dans le cadre d'essais cliniques (NP4).

L'élastographie et l'EUS harmoniques de contraste ont été proposées pour augmenter le rendement diagnostique. L'élastographie pourrait distinguer la CP pseudo-tumorale, du cancer du pancréas, avec des sensibilités de 80 à 95 % et une spécificité de 40–90 %. L'EUS de contraste a également démontré son utilité pour différencier par leur vascularisation les lésions pancréatiques de différentes natures. Pour différencier PC et cancer du pancréas, la sensibilité et la spécificité de l'EUS de contraste atteignent 85–95 %. L'EUS de contraste pourrait permettre de mieux « centrer » les biopsies et de réduire ainsi le nombre de passages nécessaires. ([SAFTOIU2015], [NAPOLEON2010] (NP4) - [SUGIMOTO2015] (NP2)).

En cas de doute, la ponction- biopsie à l'aiguille fine sous guidage EUS peut être considérée comme la procédure la plus fiable pour prouver une tumeur maligne. En général, le rendement diagnostique d'une biopsie dirigée varie de 80 à 95 %. ([ARDENGH2007], [IGLESIASGARCIA2011] (NP3)- [RAUT2003] [ELOUBEIDI2003] (NP4)).

Toutefois, dans le cas d'une pancréatite chronique sous-jacente, la sensibilité de cette méthode est diminuée, comprise entre 50 et 75 %, du fait de l'importance de la fibrose et de la difficulté à distinguer en cytologie les cellules inflammatoires des cellules tumorales. ([VARADARAJULU2005], [WILL2010], [KRISHNA2009] (NP4) - [FRITSCHERRAVENS2002] [TAKAHASHI2005] (NP3)).

La probabilité de faux négatifs est donc réelle (jusqu'à 50 % dans certaines séries). Ainsi, si les anomalies morphologiques visualisées sont très évocatrices de tumeur maligne, la chirurgie peut être nécessaire même sans confirmation cytologique préalable.

En général, il faut clairement indiquer que toutes les techniques d'EUS requièrent une grande expérience et que leur précision diagnostique est étroitement liée à celle des endoscopistes.

Au total, le diagnostic différentiel entre masses inflammatoires et malignes chez les patients atteints de PC connue reste difficile pour toutes les techniques d'imagerie.

#### **4.5.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE**

##### **Pancréatite chronique et risque de cancer : quel sous-groupe de patients est à fort risque de cancer ?**

Au cours de la pancréatite chronique héréditaire (mutation PRSS1), le risque de cancer est largement supérieur à celui de la population générale et augmente avec l'âge et le tabagisme associé. (NP2).

En cas de mutation du gène SPINK1, le risque de cancer du pancréas est moins bien connu. Cependant, il existe un surrisque clair. (NP2).

En cas de PC d'origine alcoolique, le surrisque de cancer est modéré et les difficultés de dépistage du cancer sont réelles en raison des remaniements morphologiques liés à la pancréatite chronique. (NP3).

En cas de pancréatite chronique auto-immune, il existe probablement un risque de cancer mais rare et mal documenté sous forme de quelques séries de cas sans estimation à large échelle disponible. (NP4).

### **Quelles manifestations cliniques chez les patients avec pancréatite chronique doivent faire suspecter un cancer ?**

Les données dans la littérature sont très peu nombreuses (absence d'études cas-témoins ou de cohortes) pour répondre scientifiquement. Les signes cliniques ne sont pas spécifiques à la présence sous-jacente de la pancréatite chronique mais sont similaires aux signes cliniques observés au cours des cancers du pancréas sporadiques.

#### **Imagerie**

La stratégie de dépistage en imagerie du cancer sur pancréatite chronique a pour but un diagnostic précoce permettant un traitement curatif. Le diagnostic de pancréatite chronique en imagerie est fait par la TDM et la cholangio-pancréatographie par résonance magnétique (CPIRM). (NP4).

#### **Échoendoscopie**

L'EUS peut augmenter la précision du diagnostic chez les patients atteints de pancréatite chronique qui présentent des lésions pancréatiques kystiques et solides. (NP3).

Du fait des limites de l'EUS conventionnelle (cf. supra), l'élastographie et l'EUS de contraste peuvent fournir des informations utiles mais leur rôle dans ce contexte doit encore être évalué dans le cadre d'essais cliniques. (NP4).

### **4.5.3. RECOMMANDATIONS**

Il est recommandé de dépister un adénocarcinome du pancréas chez un patient ayant une pancréatite chronique connue dans les circonstances suivantes :

A) En cas de pancréatite chronique d'origine génétique (Grade B) :

- pancréatites chroniques génétiques liées à des mutations de PRSS1,
- pancréatites chroniques idiopathiques ou génétiques liées à des mutations de SPINK1, CTRC ou CFTR avec imagerie pancréatique anormale (TDM et IRM avec CPIRM).

B) Dans les situations cliniques suivantes (avis d'experts) : apparition d'un diabète, décompensation d'un diabète, survenue ou résurgence de douleurs pancréatiques chroniques, survenue d'une pancréatite aiguë, perte de poids significative (> 10 %), majoration de l'insuffisance exocrine, et cholestase d'apparition récente ou ictère.

Pour identifier un adénocarcinome survenant sur pancréatite chronique, il est recommandé d'utiliser :

a) en première intention TDM et IRM ;

b) en cas d'absence d'anomalie typique de cancer ou en cas de doute persistant, une échoendoscopie (EUS) avec ponction (si possible guidée par échoendoscopie de contraste). (Grade B).

La TEP au FDG peut être proposée, après TDM, IRM et échoendoscopie (EUS) + biopsies non conclusives, pour faire le diagnostic différentiel entre pancréatite chronique et adénocarcinome pancréatique. (Grade C).

## 4.6. Question 9 : Dans quelles circonstances doit-on rechercher un cancer du pancréas chez un patient atteint de pancréatite aiguë ? Quel bilan réaliser ?

### 4.6.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

La pancréatite aiguë révélatrice du cancer du pancréas

On peut discerner 2 situations cliniques en pratique (NP3) [MUNIGALA2014]:

1. La pancréatite aiguë révèle une tumeur cancéreuse dont la taille et les caractéristiques morphologiques permettent de faire le diagnostic par les outils morphologiques habituels : TDM, IRM ou échocardiographie. La pancréatite aiguë est alors secondaire à une obstruction canalaire. Cela concernerait 10,7 % des patients avec cancer du pancréas.
2. La pancréatite est secondaire à une lésion infraclinique :
  - précancéreuse infracentimétrique, de diagnostic difficile, et qui sera à l'origine d'un cancer invasif dans les mois ou années à venir,
  - cancéreuse, invasive, infracentimétrique, accessible à un traitement curatif mais de diagnostic difficile.

À noter que cette démarche diagnostique ne doit être entreprise que s'il n'y a pas d'autres causes évidentes à la pancréatite.

Les données épidémiologiques sont nombreuses dans la littérature et s'appuient sur de grandes études de registres, robustes. Cependant, les résultats sont parfois contradictoires.

- A. Étude rétrospective cas-témoins issue des registres des vétérans américains (1998 à 2007). Parmi les 495 504 patients, 5 720 (1,15 %) ont développé une pancréatite aiguë au cours du suivi et 710 (0,14 %) un cancer du pancréas. Par ailleurs, 10,7 % des patients avec cancer avaient eu une pancréatite dans les 2 ans avant le diagnostic de cancer.

Le risque de cancer était le plus élevé dans l'année suivant la pancréatite aiguë (14,5/1 000 patient-année) puis diminuait rapidement. Ainsi le risque relatif de cancer était :

- à 1 an, RR = 66,01 (95 CI = 47,24-92,23),  $p < 0,0001$
- à 2 ans, RR = 5,15 (95 CI = 2,3-11,52),  $p < 0,0001$
- à 3 ans, RR = 2,77 (95 CI = 0,86-8,92),  $p = 0,08$
- à 4 ans, RR = 1,05 (95 CI = 0,14-7,68),  $p = 0,95$

Le taux d'incidence de cancer dans l'année après une pancréatite année variait et était corrélé :

- à l'âge du patient. Il était négligeable en deçà de 40 ans ; de 7,69/1 000 patient-année dans la 5<sup>e</sup> décennie pour atteindre 28,67 après 70 ans,
- au délai après la pancréatite. La répartition des patients ayant eu un diagnostic de cancer était de < 2 mois pour 40 %, 3–12 mois pour 40 %, 13–24 mois pour 8 %, et > 24 mois pour 12 % des patients. (NP3) [MUNIGALA2014].

- B. Dans une étude cas-témoin de 1995, issue de la même base de données de santé, 2 639 patients avec cancer étaient comparés après appariement à 7 774 témoins ; 157/2 639 (6 %) avaient eu une pancréatite aiguë avant le diagnostic de cancer versus 207/7 774 (2,8 %) dans la population témoin. En analyse multivariée, le risque de cancer était de 3,42 (95 CI = 1,98-5,91) en cas d'antécédent de pancréatite aiguë. Après pancréatite aiguë, le risque relatif de cancer était de 2,31 (CI = 1,87-2,86) en cas de pancréatite survenant un an avant le diagnostic de cancer, 2,14 (CI = 1,68-2,72) 3 ans ou plus avant le cancer, et 2,04 (95 % CI = 1,53-2,72) à 7 ans ou plus avant. (NP2) [BANSAL1995].

- C. Une grande étude nationale danoise de registre comprenait tous les patients admis dans un hôpital au Danemark pour pancréatite aiguë de 1980 à 2012 ; ces malades étaient appariés sur l'âge et le sexe (jusqu'à 5 individus appariés par patient) à la population générale sans pancréatite aiguë. Ont été inclus 41 669 patients avec pancréatite aiguë versus 208 340 témoins appariés. Pendant toute la période de suivi,

le risque de cancer du pancréas était augmenté et cela même après plus de 5 ans de suivi après la pancréatite aiguë (HR ajusté 2,02 ; IC95 % = 1,57–2,61). Les risques absolus de cancer du pancréas à 2 et 5 ans étaient de 0,70 % (95 % IC = 0,62 %–0,78 %) et 0,87 % (IC 95 % = 0,78 %–0,97) versus 0,13 % dans la population témoin à 5 ans. (NP2) [KIRKEGARD2018].

- D. Dans une étude suédoise de registre, 49 749 patients avec pancréatite aiguë étaient comparés à 138 750 témoins appariés sans pancréatite aiguë, sur une période de suivi médian de 5,3 ans. Au total, 769 patients développaient un cancer parmi lesquels 69,7 % avaient eu un antécédent de pancréatite. Le risque de cancer était maximal dans l'année suivant la pancréatite et décroissait rapidement pour être nul au-delà de 10 ans (en comparaison aux témoins). (NP2) [[SADRAZODI2018].
- E. Dans une étude hollandaise, 731 patients avec pancréatite aiguë étaient suivis pendant 55 mois. Le risque relatif de développer un cancer était de 1,1 (95 % CI = 0,3–3,3) (NP2) [LANKISCH2015].
- F. Au total, on peut retenir de la littérature que ((NP2)[DUELL2006], (NP3) [RIJKERS2017] [GOLDACRE2008] [KARLSON1997] [CHUNG2012]) :
- environ 10 % des cancers du pancréas sont révélés par une pancréatite aiguë ;
  - environ 1 % des patients ayant une pancréatite aiguë développent secondairement un cancer du pancréas
  - le risque de cancer est majeur au cours de l'année suivant la pancréatite aiguë (notamment dans les 6 premiers mois) puis décroît rapidement ;
  - le risque de cancer « post pancréatite aiguë » est corrélé à un âge avancé (maximum au-delà de 70 ans) et est quasiment nul en deçà de 40 ans ;
  - le risque de cancer n'est plus significatif au-delà de 4 ans après pancréatite aiguë et est nul après 10 ans de suivi.

### Imagerie

La tomодensitométrie est aujourd'hui l'examen de référence en cas de pancréatite aiguë. La pancréatite se traduit par une tuméfaction souvent localisée avec densification floue de la graisse péri-pancréatique, sans nécrose pancréatique ni coulée de nécrose. La TDM peut localiser la tumeur sous forme d'une sténose modérée avec rétrodilataion du canal principal, voire montrer un cancer typique d'emblée. (NP3) [MUNIGALA2014].

Cependant, environ 11 % des cancers sont occultes en TDM, particulièrement les petits cancers infracentimétriques bien différenciés. ([YOON2011], [KIM2010] (NP3)).

L'IRM doit être réalisée systématiquement pour chercher en particulier une sténose du canal principal (CPIRM 2D indispensable), en particulier en l'absence de cause identifiée à la pancréatite aiguë ([MUNIGALA2014], [PARK2017] (NP3)).

Le cancer de petite taille (< 10 mm) apparaît comme hypo-intense en T1, hypo-intense à la phase artérielle de l'injection, avec un signal élevé en diffusion à B élevé, et une restriction de la diffusion avec ADC bas (typiquement aux alentours de 1). (NP4) [BARRAL2013].

Les experts du groupe de travail soulignent les difficultés diagnostiques lorsque :

- la pancréatite est due à une pose de prothèse biliaire ; la densification de la graisse péri-pancréatique d'origine inflammatoire est difficile à distinguer d'une éventuelle tumeur infiltrante,
- la nécrose pancréatique peut être également prise à tort pour une infiltration tumorale.

Dans ces deux situations, l'IRM doit être différée dans le temps.

### Place de l'échoendoscopie

L'EUS joue un rôle potentiel pour la détection (précoce) de tumeurs. En raison de la précision de l'EUS pour l'évaluation à la fois du parenchyme pancréatique et du système canalaire, cette méthode est très utile pour la détection de lésions précoces cancéreuses, notamment des masses pancréatiques inférieures à 1 cm, même si cette capacité est réduite en cas de pancréatite aiguë récente. ([KINNEY2008] (NP3)- [CANTO2006] (NP4)).

La biopsie à l'aiguille fine sous guidage EUS peut être considérée comme la procédure la plus fiable pour détecter une tumeur maligne. L'élastographie et l'EUS de contraste peuvent fournir des informations utiles,

mais leur rôle dans ce contexte de pancréatite aiguë est inconnu. ([RAUT2003], [ELOUBEIDI2003] (NP3) - [ARDENGH2007], [IGLESIASGARCIA2011] (NP4)).

Bien que l'EUS produise des images à haute résolution, cette procédure ne permet pas de différencier de manière fiable les lésions malignes et inflammatoires en raison de l'aspect similaire de l'adénocarcinome et de la pancréatite focale. En cas de doute, la ponction-biopsie guidée peut être utile. En général, le rendement diagnostique d'une biopsie dirigée varie de 80 à 95 %. C'est pour cette raison que l'EUS doit être réalisée à distance des phénomènes inflammatoires, en général à 4 semaines d'une PA peu sévère ([RAUT2003], [ELOUBEIDI2003] (NP3) - [ARDENGH2007], [IGLESIASGARCIA2011] (NP4)).

#### 4.6.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Environ 10 % des cancers du pancréas sont révélés par une pancréatite aiguë. Environ 1 % des patients ayant une pancréatite aiguë développent secondairement un cancer du pancréas. Le risque de cancer est majeur au cours de l'année suivant la pancréatite aiguë (notamment dans les 6 premiers mois) puis décroît rapidement. Ce risque reste significatif jusqu'à 5 ans après la pancréatite aiguë.

Le risque de cancer « post pancréatite aiguë » est corrélé à l'âge avancé (maximum au-delà de 70 ans) et quasiment nul si âge < 40 ans. (NP2).

En cas de suspicion de cancer associé à une pancréatite aiguë :

- La TDM peut localiser la tumeur sous forme d'une sténose modérée avec rétrodilataion du canal principal, voire montrer un cancer typique d'emblée (NP3).
- L'IRM doit être réalisée systématiquement pour chercher en particulier une sténose du canal principal (CPIRM 2D indispensable) (NP3).
- L'échoendoscopie joue un rôle potentiel pour la détection (précoce) de tumeurs (NP3).

#### 4.6.3. RECOMMANDATIONS

En cas de pancréatite aiguë dite idiopathique (en particulier non alcoolique et non biliaire) chez un patient de plus de 40 ans, il est recommandé de chercher systématiquement un cancer avec un bilan initial comprenant TDM et IRM avec CPIRM dans un premier temps, puis une échoendoscopie en cas de cause non évidente sur l'imagerie en coupes (Grade C). Cette échoendoscopie ne devra pas être trop précoce car l'inflammation peut prendre un aspect pseudotumoral (avis d'experts).

En présence de coulées de nécrose, il est recommandé de différer le bilan d'imagerie de quelques semaines afin d'en améliorer la valeur diagnostique (avis d'experts).

En l'absence de tumeur (ou d'anomalie expliquant la pancréatite) visualisée par TDM, IRM et échoendoscopie (EUS), il est recommandé de poursuivre le dépistage d'un cancer en renouvelant TDM et IRM à 3 mois, à 6 mois et à 12 mois :

- puis annuellement pendant 4 ans, pour les patients âgés de plus de 40 ans (avis d'experts) ;
- sans poursuivre au-delà pour les patients âgés de moins de 40 ans (avis d'experts).

## 4.7. Références bibliographiques

### Références question 6 :

[DROUILLARD2018] Drouillard A, Manfredi S, Lepage C, Bouvier AM. Epidemiology of pancreatic cancer. *Bull Cancer*. 2018 Jan;105(1):63-69. doi: 10.1016/j.bulcan.2017.11.004. Epub 2017 Dec 19.

[GILABERT2015] Gilabert M, Turrini O, Niccoli P, Moureau-Zabotto L, Boher JM, Poizat F, Giovannini M, Delpero JR, Raoul JL. Solid pancreatic tumors in patients younger than 40 years old—experience of a French comprehensive cancer center. *Pancreas*. 2015 Mar;44(2):345-6. doi: 10.1097/MPA.0000000000000221.

[GOBBI2013] Gobbi PG, Bergonzi M, Comelli M, Villano L, Pozzoli D, Vanoli A, et al. The prognostic role of time to diagnosis and presenting symptoms in patients with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(2):186-90.

[HAMMEL2016] Hammel P, Coriat R, Lledo G, de Bausset M, Selosse M, Obled S, et al. Care pathway of patients with metastatic pancreatic cancer in daily practice in France: Results from the REPÈRE national survey. *Bull Cancer*. 2017;104(4):321-331.

[PORTA2005] Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol*. 2005;7(5):189-97.

[RAIMONDI2009] Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 Dec;6(12):699-708. doi: 10.1038/nrgastro.2009.177. Epub 2009 Oct 6.

### Références question 7 :

[BARTOSCHHARLID2010] Bartosch-Härlid A, Andersson R. Diabetes mellitus in pancreatic cancer and the need for diagnosis of asymptomatic disease. *Pancreatol*. 2010;10(4):423-8.

[BOSETTI2014] Bosetti C, Rosato V, Li D, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol*. 2014;25(10):2065-72.

[BOURSI2017] Boursi B, Finkelman B, Giantonio BJ, Haynes K, Rustgi AK, Rhim AD, et al. A Clinical Prediction Model to Assess Risk for Pancreatic Cancer Among Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology*. 2017;152(4):840-850.e3.

[BOYD2003] Boyd DB. Insulin and cancer. *Integr Cancer Ther*. 2003;2(4):315-29.

[CHARI2005] Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129(2):504-11.

[CHOE2016] Choe JW, Kim JS, Kim HJ, Hwang SY, Joo MK, Lee BJ, et al. Value of Early Check-Up of Carbohydrate Antigen 19-9 Levels for Pancreatic Cancer Screening in Asymptomatic New-Onset Diabetic Patients. *Pancreas*. 2016;45(5):730-4.

[ER2016] Er KC, Hsu CY, Lee YK, Huang MY, Su YC. Effect of glycemic control on the risk of pancreatic cancer: A nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(24):e3921.

[HUXLEY2005] Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*. 2005;92(11):2076-83.

[JEE2005] Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA*. 2005;293(2):194-202.

[KOWALSKA2008] Kowalska I, Straczkowski M, Nikolajuk A, Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Otziomek E, et al. Insulin resistance, serum adiponectin, and proinflammatory markers in young subjects with the metabolic syndrome. *Metabolism* 2008;57(11):1539-44.

[LEE2012] Lee JH, Kim SA, Park HY, Lee KH, Lee KT, Lee JK, et al. New-onset diabetes patients need pancreatic cancer screening? *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(7):e58-61.

[PANNALA2008] Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 2008;134(4):981-7.

[SHARMA2018] Sharma A, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MA, Chari ST. Fasting Blood Glucose Levels Provide Estimate of Duration and Progression of Pancreatic Cancer Before Diagnosis. *Gastroenterology*. 2018;155(2):490-500.

[SHARMA2018A] Sharma A, Kandlakunta H, Nagpal SJS, Feng Z, Hoos W, Petersen GM, et al. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology*. 2018;155(3):730-739.

### Références question 8 :

[ARDENGH2007] Ardengh JC, Lopes CV, de Lima LF, de Oliveira JR, Venco F, Santo GC, et al. Diagnosis of pancreatic tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *World J Gastroenterol*. 2007;13(22):3112-6.

[BARRAL2013] Barral M, Sebbag-Sfez D, Hoeffel C, Chaput U, Dohan A, Eveno C, et al. Characterization of focal pancreatic lesions using normalized apparent diffusion coefficient at 1.5-Tesla: preliminary experience. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(6):619-27.

[BEYERENKE2010] Beyer-Enke SA, Hocke M, Ignee A, Braden B, Dietrich CF. Contrast enhanced transabdominal ultrasound in the characterization of pancreatic lesions with cystic appearance. *JOP*. 2010;11(5):427-33.

[CANTO2006] Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: A prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(6):766-81.

[CHOUERI2010] Choueiri NE, Balci NC, Alkaade S, Burton FR. Advanced imaging of chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(2):114-20.

[CONWELL2014] Conwell DL, Lee LS, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Morteale KJ, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. 2014;43(8):1143-62.

[DIETRICH2008] Dietrich CF, Braden B, Hocke M, Ott M, Ignee A. Improved characterization of solitary solid pancreatic tumours using contrast enhanced transabdominal ultrasound. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134(6):635-43.

[DONOFRIO2005] D'Onofrio M, Malago R and Zamboni G, Vasori S, Falconi M, Capelli P, et al. Contrast-enhanced ultrasonography better identifies pancreatic tumor vascularization than helical CT. *Pancreatol* 2005;5(4-5):398-402.

[DONOFRIO2006] D'Onofrio M, Zamboni G, Tognolini A, Malago R, Faccioli N, Frulloni L, et al. Mass-forming pancreatitis: value

of contrast-enhanced ultrasonography. *World J Gastroenterol*. 2006;12(26):4181–4

[DONOFRIO2007] D'Onofrio M, Martone E, Malagò R, Faccioli N, Zamboni G, Comai A, et al. Contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas. *JPO*. 2007;8(1 Suppl):71-6.

[ELOUBEIDI2003] Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun IA, Jhala D, Chhieng DC, Jhala N, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: Diagnostic accuracy and acute and 30-day complications. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2663–8.

[FACCIOLI2009] Faccioli N, Crippa S, Bassi C, D'Onofrio M. Contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas. *Pancreatol*. 2009;9(5):560–6.

[FRIESS1995] Friess H, Langhans J, Ebert M, Beger HG, Stollfuss J, Reske SN, Büchler MW. Diagnosis of pancreatic cancer by 2[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Gut*. 1995 May;36(5):771-7.

[FRITSCHERRAVENS2002] Fritscher-Ravens A1, Brand L, Knöfel WT, Bobrowski C, Topalidis T, Thonke F, et al. Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for focal pancreatic lesions in patients with normal parenchyma and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(11):2768–75.

[HOWES2004] Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(3):252-61.

[IGLESIASGARCIA2011] Iglesias-Garcia J, Dominguez-Munoz JE, Abdulkader I, Larino-Noia J, Eugenyeva E, Lozano-Leon A, et al. Influence of on-site cytopathology evaluation on the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of solid pancreatic masses. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(9):1705–10.

[IMDAHL1999] Imdahl A, Nitzsche E, Krautmann F, Högerle S, Boos S, Einert A, Sontheimer J, Farthmann EH. Evaluation of positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for the differentiation of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Br J Surg*. 1999 Feb;86(2):194-9.

[ISSA2017] Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort HC, Bollen TL, Bipat S, Boermeester MA. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2017;27(9):3820-3844.

[KERSTING2009] Kersting S, Konopke R, Kersting F, Volk A, Distler M, Bergert H, et al. Quantitative perfusion analysis of transabdominal contrast-enhanced ultrasonography of pancreatic masses and carcinomas. *Gastroenterology*. 2009;137(6): 1903–11.

[KIM2007] Kim JK, Altun E, Elias J Jr, Pamuklar E, Rivero H, Semelka RC. Focal pancreatic mass: Distinction of pancreatic cancer from chronic pancreatitis using gadolinium-enhanced 3D-gradient-echo MRI. *J Magn Reson Imaging* 2007;26(2):313–22.

[KIM2017] Kim SW, Kim SH, Lee DH, Lee SM, Kim YS, Jang JY, et al. Isolated Main Pancreatic Duct Dilatation: CT Differentiation Between Benign and Malignant Causes. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209(5):1046-1055.

[KINNEY2008] Kinney TP, Freeman ML. Recent advances and novel methods in pancreatic imaging. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2008;54(1):85–95.

[KRISHNA2009] Krishna NB, Mehra M, Reddy AV, Agarwal B. EUS/EUS-FNA for suspected pancreatic cancer: Influence of chronic pancreatitis and clinical presentation with or without obstructive jaundice on performance characteristics. *Gastrointest Endosc* 2009;70(1):70–9.

[LEE2009] Lee TY, Kim MH, Park DH, Seo DW, Lee SK, Kim JS, et al. Utility of 18F-FDG PET/CT for differentiation of autoimmune pancreatitis with atypical pancreatic imaging findings from pancreatic cancer. *AJR American Journal of Roentgenology*. 2009;193(2):343-8.

[LIU2016] Liu Y, Zheng X, Huang Z, Chen J, Song B. Secretin-stimulated magnetic resonance imaging/magnetic resonance cholangio pancreatography for the detection of chronic pancreatitis: A meta-analysis. *Pancreatol*. 2016;16(3):365-71.

[LOHR2017] Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153-99.

[LOWENFELS1993] Lowenfels AB1, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*. 1993;328(20):1433-7

[LOWENFELS1997] Lowenfels AB1, Maisonneuve P, DiMaggio EP, Elitsur Y, Gates LK Jr, Perrault J, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(6):442-6.

[LOWENFELS2000] Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am*. 2000;84(3):565-73.

[MAISONNEUVE2007] Maisonneuve P, Marshall BC, Lowenfels AB. Risk of pancreatic cancer in patients with cystic fibrosis. *Gut*. 2007;56(9):1327-8.

[MALKA2002] Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002;51(6):849-52.

[MANIKKAVASAKAR2014] Manikkavasakar S, AlObaidy M, Busireddy KK, Ramalho M, Nilmini V, Alagiyawanna M, et al. Magnetic resonance imaging of pancreatitis: an update. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14760-77.

[MOHAMED2017] Mohamed A Jr, Ayav A, Belle A, Orry X, Chevaux JB, Laurent V. Pancreatic cancer in patients with chronic calcifying pancreatitis: Computed tomography findings – a retrospective analysis of 48 patients. *Eur J Radiol*. 2017;86:206-212.

[NAPOLEON2010] Napoleon B, Alvarez-Sanchez MV, Gincoul R, Pujol B, Lefort C, Lepilliez V, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in solid lesions of the pancreas: Results of a pilot study. *Endoscopy*. 2010;42(7):564–70.

[RAUT2003] Raut CP, Grau AM, Staerkel GA, Kaw M, Tamm EP, Wolff RA, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(1):118–128.

[REBOURS2008] Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Maire F, Hammel P, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):111-9.

[REBOURS2009] Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Le Maréchal C, Hentic O, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut*. 2009;58(1):97-103.

[RUCKERT2013] Rückert F, Brüssig T, Kuhn M, Kersting S, Bunk A, Hunger M, et al. Malignancy in chronic pancreatitis: analysis of diagnostic procedures and proposal of a clinical algorithm. *Pancreatol*. 2013;13(3):243-9.

## RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

ACHBT ► Conduites à tenir devant des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas ► THÉSARUS

[SAFTOIU2015] Săftoiu A, Vilmann P, Dietrich CF, Iglesias-Garcia J, Hocke M, Seicean A, et al. Quantitative contrast-enhanced harmonic EUS in differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos). *Gastrointest Endosc* 2015; 82(1): 59–69.

[SANABE2002] Sanabe N, Ikematsu Y, Nishiwaki Y, Kida H, Murohisa G, Ozawa TJ Pancreatic tuberculosis. *Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2002;9(4):515-8.

[SANDRASEGARAN2010] Sandrasegaran K, Lin C, Akisik FM, Tann M. State-of-the-art pancreatic MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(1):42-53.

[SANTOSH2015] Santhosh S, Bhattacharya A, Rana SS, Bhasin DK, Srinivasan R, Mittal BR. Pancreatic tuberculosis: Evaluation of therapeutic response using F-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography *Indian J Nucl Med.* 2014 Oct;29(4):257-9.

[SCHICK2008] Schick V1, Franzius C, Beyna T, Oei ML, Schnekenburger J, Weckesser M, et al. Diagnostic impact of 18F-FDG PET-CT evaluating solid pancreatic lesions versus endosonography, endoscopic retrograde cholangio-pancreatography with intraductal ultrasonography and abdominal ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(10):1775-85.

[SHARMA2018] Sharma A, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MA, Chari ST. Fasting Blood Glucose Levels Provide Estimate of Duration and Progression of Pancreatic Cancer Before Diagnosis. *Gastroenterology.* 2018;155(2):490-500.

[SHARMA2018a] Sharma A, Kandlakunta H, Nagpal SJS, Feng Z, Hoos W, Petersen GM, et al. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology.* 2018;155(3):730-739.

[SHREVE1998] Shreve PD Focal fluorine-18 fluorodeoxyglucose accumulation in inflammatory pancreatic disease. *Eur J Nucl Med.* 1998 Mar;25(3):259-64.

[SUGIMOTO2015] Sugimoto M, Takagi T, Hikichi T, Suzuki R, Watanabe K, Nakamura J, et al. Conventional versus contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for diagnosis of solid pancreatic lesions: A prospective randomized trial. *Pancreatology* 2015;15(5):538–541.

[TAKAHASHI2005] Takahashi K1, Yamao K, Okubo K, Sawaki A, Mizuno N, Ashida R, et al. Differential diagnosis of pancreatic cancer and focal pancreatitis by using EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2005;61(1):76–9.

[TIRKES2018] Tirkes T1, Shah ZK1, Takahashi N1, Grajo JR1, Chang ST1, Venkatesh SK, et al. Reporting Standards for Chronic Pancreatitis by Using CT, MRI, and MR Cholangiopancreatography: The Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Radiology.* 2018:181353.

[VANKOUWEN2005] van Kouwen MC, Jansen JB, van Goor H, de Castro S, Oyen WJ, Drenth JP. FDG-PET is able to detect pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 Apr;32(4):399-404. Epub 2004 Nov 12.

[VARADARAJULU2005] Varadarajulu S, Tamhane A and Eloubeidi MA. Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(5):728-36.

[WHITCOMB2016] Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, Greer JB, Schneider A, Yadav D, et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology.* 2016;16(2):218- 24.

[WILL2010] Will U, Mueller A, Topalidis T, Meyer F. Value of endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration

(FNA) in the diagnosis of neoplastic tumor (-like) pancreatic lesions in daily clinical practice. *Ultraschall Med.* 2010;31(2):169–74.

[WU2012] Wu LM, Hu JN, Hua J, Liu MJ, Chen J, Xu JR. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging compared with fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for pancreatic malignancy: a meta-analysis using a hierarchical regression model. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(6):1027-35.

[YAMADA2010] Yamada Y, Mori H, Matsumoto S, Kiyosue H, Hori Y, Hongo N. Pancreatic adenocarcinoma versus chronic pancreatitis: differentiation with triple-phase helical CT. *Abdom Imaging.* 2010;35(2):163–71.

[ZIMNY1997] Zimny M, Bares R, Fass J, Adam G, Cremerius U, Dohmen B, et al Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma: a report of 106 cases *Eur J Nucl Med.* 1997 Jun;24(6):678-82.

#### Références question 9 :

[ARDENGH2007] Ardengh JC, Lopes CV, de Lima LF, de Oliveira JR, Venco F, Santo GC, et al. Diagnosis of pancreatic tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *World J Gastroenterol.* 2007;13(22):3112–6.

[BANSAL1995] Bansal P, Sonnenberg A. Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 1995;109:247–51

[BARRAL2013] Barral M, Sebbag-Sfez D, Hoeffel C, Chaput U, Dohan A, Eveno C, et al. Characterization of focal pancreatic lesions using normalized apparent diffusion coefficient at 1.5-Tesla: preliminary experience. *Diagn Interv Imaging.* 2013;94(6):619-27.

[CANTO2006] Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: A prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(6):766–81.

[CHUNG2012] Chung SD, Chen KY, Xirasagar S, Tsai MC, Lin HC. More than 9-times increased risk for pancreatic cancer among patients with acute pancreatitis in Chinese population. *Pancreas.* 2012;41(1):142–6.

[DUELL2006] Duell EJ, Casella DP, Burk RD, Kelsey KT, Holly EA. Inflammation, genetic polymorphisms in proinflammatory genes TNF-A, RANTES, and CCR5, and risk of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(4):726–31.

[ELOUBEIDI2003] Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun IA, Jhala D, Chhieng DC, Jhala N, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: Diagnostic accuracy and acute and 30-day complications. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12):2663–8.

[GOLDACRE2008] Goldacre MJ, Wotton CJ, Yeates D, Seagroatt V, Collier J. Liver cirrhosis, other liver diseases, pancreatitis and subsequent cancer: record linkage study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 20(5):384–92.

[IGLESIASGARCIA2011] Iglesias-Garcia J, Dominguez-Munoz JE, Abdulkader I, Larino-Noia J, Eugenyeva E, Lozano-Leon A, et al. Influence of on-site cytopathology evaluation on the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of solid pancreatic masses. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(9):1705–10.

[KARLSON1997] Karlson BM, Ekblom A, Josefsson S, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr, Nyrén O. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? *Gastroenterology.* 1997;113(2):587-92.

#### RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

ACHBT ► Conduites à tenir devant des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas ► THÉSAURUS

[KIM2010] Kim JH, Park SH, Yu ES, Kim MH, Kim J, Byun JH, et al. Visually Isoattenuating Pancreatic Adenocarcinoma at Dynamic-Enhanced CT: Frequency, Clinical and Pathologic Characteristics, and Diagnosis at Imaging Examinations. *Radiology*. 2010;257(1):87-96.

[KINNEY2008] Kinney TP, Freeman ML. Recent advances and novel methods in pancreatic imaging. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2008;54(1):85-95.

[KIRKEGARD2018] Kirkegård J, Cronin-Fenton D, Heide-Jørgensen U, Mortensen FV. Acute Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Nationwide Matched-Cohort Study in Denmark. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1729-36.

[LANKISCH2015] Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis [published erratum appears in *Lancet* 2015;386(10008):2058]. *Lancet* 2015;386(9988):85-96.

[MUNIGALA2014] Munigala S, Kanwal F, Xian H, Scherrer JF, Agarwal B. Increased risk of pancreatic adenocarcinoma after acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(7):1143-50.e1.

[PARK2017] Park HJ, Jang KM, Song KD, Kim SH, Kim YK, Cha MJ, et al. Value of unenhanced MRI with diffusion-weighted imaging

for detection of primary small (<20 mm) solid pancreatic tumours and prediction of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Radiol*. 2017;72(12):1076-1084.

[RAUT2003] Raut CP, Grau AM, Staerckel GA, Kaw M, Tamm EP, Wolff RA, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(1):118-128.

[RIJKERS2017] Rijkers AP, Bakker OJ, Ahmed Ali U, Hagenaars JCJP, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. Risk of Pancreatic Cancer After a Primary Episode of Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2017;46(8):1018-22.

[SADRAZODI2018] Sadr-Azodi O, Oskarsson V, Discacciati A, Videhult P, Askling J, Ekblom A. Pancreatic Cancer Following Acute Pancreatitis: A Population-based Matched Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1711-19.

[YOON2011] Yoon SH, Lee JM, Cho JY, Lee KB, Kim JE, Moon SK, et al. Small ( $\leq 20$  mm) pancreatic adenocarcinomas: analysis of enhancement patterns and secondary signs with multiphasic multidetector CT. *Radiology*. 2011;259(2):442-52.

## 5. THÉMATIQUE 3 : DIAGNOSTIC POSITIF

### 5.1. Questions traitées dans cette thématique

**Question 10 :** Quelles doivent être les modalités (éléments de la demande, délai de réalisation, technique d'acquisition, éléments du compte rendu, ordre par rapport aux autres techniques) d'une TDM pour suspicion de tumeur du pancréas ?

**Question 11 :** Quelle est la place du dosage du CA 19-9 sérique ? Y a-t-il une place pour les autres marqueurs circulants ?

**Question 12 :** Quelles sont les indications de l'IRM dans le diagnostic positif de l'adénocarcinome pancréatique ?

**Question 13 :** Quelles sont les indications et les modalités de l'échoendoscopie dans le diagnostic positif de l'adénocarcinome pancréatique (éléments de la demande, délai de réalisation, technique, éléments du compte rendu, ordre par rapport aux autres techniques) ?

**Question 14 :** Quelles sont les indications de la biopsie et le site à biopser ?

**Question 15 :** Comment doit-être traité un prélèvement histo/cytologique ? Résultats et performance ?

**Question 16 :** Que faire en cas de biopsie sous échoendoscopie négative ?

**Question 17 :** Quels sont les diagnostics différentiels bénins ou malins ? Quand les suspecter, comment les confirmer ? Quelle est la place de la TEP dans le diagnostic différentiel ?

**Question 18 :** Quel est l'ordre des examens le plus rationnel ?

**Question 19 :** Que doit-on proposer au patient dès l'annonce de la maladie pour optimiser la réalisation des traitements et sa qualité de vie ? Évaluation des besoins (traitements symptomatiques, de soutien psychologique et social)

### 5.2. Sélection bibliographique

#### 5.2.1. QUESTIONS 10 A 18

##### ❖ Équation de recherche bibliographique

Les questions 10 à 18 portant sur les examens diagnostiques, une seule équation de recherche a été construite pour y répondre. La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (Équation 9).

La recherche a été complétée par la revue des références contenues dans les articles.

##### ❖ Critères de sélection des études

Population : patients adultes

Pathologies concernées :

Types d'examens : tomographie par émission de positons (TEP), imagerie par résonance magnétique (IRM), échoendoscopie, élastographie, biopsie, dosage CA 19-9, tomographie par émission de positons (TEP)

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas

Critères de jugement retenus : morbi-mortalité, risque de complications, performances diagnostiques

#### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 632 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 385 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologie non retenue : études sur tumeurs neuro-endocrines (TNE), tumeur kystique, tumeur pseudopapillaire et solide du pancréas (TPSP), tumeur intracanalair papillaire mucineuse du pancréas (TIPMP), cholangiocarcinome, tumeur de Frantz, pancréatite auto-immune ;
- population : études avec un nombre de patients/effectif inclus insuffisant ;
- types d'études : revues non systématiques.

Le processus de recherche et de sélection bibliographique globaux ont permis de retenir au final 185 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

#### 5.2.2. QUESTION 19

##### ❖ Équation de recherche bibliographique

##### ❖ Critères de sélection des études

##### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

### **5.3. Question 10 : Quelles doivent être les modalités (éléments de la demande, délai de réalisation, technique d'acquisition, éléments du compte rendu, ordre par rapport aux autres techniques) d'une TDM pour suspicion de tumeur du pancréas ?**

#### **5.3.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE**

Compte tenu de son faible taux de détection, l'échographie n'est pas recommandée en première intention pour le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique. [YAMAGUCHI2011] (NP4).

Peu d'études ont évalué l'utilisation de l'échographie avec injection de produit de contraste ultrasonore (ECUS) pour le diagnostic d'adénocarcinome du pancréas. Donofrio et coll. ont évalué de manière rétrospective chez 133 patients porteurs d'un adénocarcinome du pancréas documenté en anatomopathologie les performances comparatives de la TDM et de l'ECUS [DONOFRIO2013] (NP3). Une tumeur était détectée par les 2 techniques d'imagerie chez 102 patients (76 %), en ECUS seule chez 13 patients (9,7 %) et en TDM seule chez 9 patients (6,7 %). Il n'existait pas de différence de sensibilité entre les 2 techniques, même si les performances de l'ECUS montraient une tendance à la supériorité pour les lésions de moins de 2 cm (sensibilité ECUS 100 % vs 73 % pour la TDM ;  $p = 0,125$ ). La prise en charge en imagerie d'un patient suspect d'adénocarcinome pancréatique repose donc sur la TDM abdominale [HIDALGO2010] (NP3). Cette recommandation est reprise dans les Guidelines de Bonnes pratiques du NCNN. [NCNN2018] (NP3).

Dans une revue exhaustive de la littérature, Kamisawa et col. ont rapporté une exactitude globale de la TDM pour le diagnostic autour de 90 %, avec une sensibilité globale non inférieure à celle de l'IRM [KAMISAWA2016] (NP2). Ces données ont confirmé le positionnement de la TDM comme outil de première intention dans les dernières recommandations. ([ZINS2018], [KHORANA2017], [SEUFFERLEIN 2012] (NP3)).

#### **Technique d'acquisition de la TDM**

L'exploration en TDM d'un patient suspect d'adénocarcinome du pancréas requiert une technique d'exploration optimisée incluant des acquisitions multiphasiques après injection de produit de contraste [ZINS2018] (NP3). L'utilisation de reconstructions multi-planaires est indispensable lors de l'analyse des images, pour permettre une analyse optimale des contacts vasculaires. L'acquisition au temps pancréatique permet l'identification de la tumeur et l'analyse des contacts artériels, ainsi que la recherche de variantes vasculaires. L'acquisition au temps portal permet l'analyse des contacts veineux et la recherche de métastases hépatiques et péritonéales. Cette exploration doit idéalement être réalisée avant la mise en place de toute prothèse biliaire afin de ne pas pénaliser la sensibilité pour le diagnostic et l'évaluation de la résecabilité. [ZHAO2009] (NP3).

L'examen tomodensitométrique doit être hélicoïdal, réalisé avec des coupes millimétriques ou infra-millimétriques. Un verre d'eau doit être bu avant le début de l'acquisition. Le protocole doit impérativement comporter une acquisition sans injection et une acquisition au temps pancréatique (entre 35 et 50 secondes après l'injection, le plus souvent à 45 secondes) centrées sur la glande pancréatique et une acquisition au temps portal sur la région abdomino-pelvienne ([Goshima2006], [Bhosale2015] (NP3)). Une acquisition au temps tardif est facultative. L'acquisition thoracique peut être réalisée à un temps artériel ou portal.

L'exploration requiert une injection de produit de contraste - produit de contraste concentré à plus de 350 mg d'iode/ml - avec un volume de produit de contraste de 1,5 ml/kg, permettant une opacification correcte du parenchyme hépatique en phase portale veineuse. Ma et al. ont ainsi montré qu'un meilleur rehaussement global de l'image était obtenu par l'utilisation de produits de contraste fortement concentrés en iode, dans une étude rétrospective comparative d'un faible effectif de 21 patients explorés en TDM pour adénocarcinome du pancréas. [MA2008] (NP4).

Le respect du protocole est indispensable et la TDM doit être répétée si ce n'est pas le cas, notamment en l'absence de réalisation d'une acquisition au temps pancréatique. Cette répétition dans les centres experts est nécessaire jusque dans 68 % des cas en raison d'une qualité insuffisante [MORAK2009] (NP3). En effet, le stade est modifié dans plus de 50 % des cas si le protocole ne comprend pas de temps pancréatique ([WALTERS2011], [WHITE2008] (NP3)).

## Éléments de la demande et calendrier

Du fait des spécificités techniques de l'exploration tomodensitométrique du pancréas, la demande d'examen radiologique doit être aussi précise que possible. Les renseignements doivent inclure de manière directe et claire la notion de suspicion de lésion pancréatique. Le contexte clinique, les données anatomopathologiques, endoscopiques ou le taux des marqueurs biologiques – CA19-9, ACE – ainsi que la présence ou non d'un ictère biologique ou clinique et la fonction rénale doivent être mentionnés.

Une TDM avec exploration techniquement satisfaisante du pancréas doit être réalisée dans les 3 semaines précédant tout geste chirurgical [NCNN2018] (NP2). L'absence de respect des pré-requis technologiques exposés plus haut impose de refaire une TDM selon la technique recommandée.

## Éléments du compte rendu

Des comptes rendus structurés type ont été proposés par plusieurs équipes incluant la Société d'imagerie abdominale et l'American pancreatic association [ALHAWARY2014] (NP4). Cette structuration des comptes rendus permet d'améliorer l'exactitude et la répétabilité des interprétations des examens d'imagerie, notamment concernant l'évaluation de la résecabilité des lésions du pancréas. Les éléments ci-dessous (Tableau 7) font partie des éléments classiquement repris par ces comptes rendus type. [ALHAWARY2014] (NP4).

**Tableau 7 : Éléments du compte-rendu d'après Alhawary Radiology 2014**

ÉVALUATION MORPHOLOGIQUE	
Aspect à la phase pancréatique parenchymateuse	Hypo ou Iso ou hyperdense
Taille maximale en cm	Mesurable ou non mesurable (tumeur iso-atténuante)
Localisations (incluant position par rapport à la veine mésentérique supérieure à droite et/ou à gauche)	Tête / Corps / Queue
Anomalie/dilatation du canal pancréatique principal en amont	Présent / Absent
Anomalie/dilatation du canal cholédoque en amont	Présent / Absent
ÉVALUATION ARTÉRIELLE	
Artère mésentérique supérieure	
• Degré de contact tissulaire	≤ 180° ou > 180°
• Degré d'infiltration de la graisse adjacente autour de l'artère mésentérique supérieure	≤ 180° ou > 180°
• Rétrécissement du calibre vasculaire ou contours irréguliers	Présent / Absent
• Extension à la 1 <sup>re</sup> branche de l'artère mésentérique supérieure	Présent / Absent
Tronc coeliaque	
• Degré de contact tissulaire	≤ 180° ou > 180°
• Infiltration de la graisse autour des vaisseaux	≤ 180° ou > 180°
• Rétrécissement vasculaire ou contours irréguliers	Présent / Absent
Artère hépatique commune	
• Degré de contact tissulaire	≤ 180° ou > 180°
• Degré d'infiltration de la graisse au contact vasculaire	≤ 180° ou > 180°
• Rétrécissement vasculaire ou contours irréguliers	Présent / Absent
• Extension au tronc coeliaque	Présent / Absent
• Extension à la bifurcation de la branche droite ou de la branche gauche de l'artère hépatique	Présent / Absent
Variantes artérielles	
Variantes anatomiques, artère hépatique droite notamment et le degré de contact vasculaire	
Sténose proximale tronc coeliaque (lig arqué ?) ou AMS	

<b>ÉVALUATION VEINEUSE</b>	
Tronc porte <ul style="list-style-type: none"> <li>Degré de contact tissulaire</li> <li>Infiltration de la graisse au contact du vaisseau</li> <li>Rétrécissement vasculaire ou contours irréguliers</li> </ul>	≤ 180° ou > 180° ≤ 180° ou > 180° Présent / Absent
Veine mésentérique supérieure <ul style="list-style-type: none"> <li>Contact tissulaire</li> <li>Infiltration de la graisse au contact du vaisseau</li> <li>Contours irréguliers ou rétrécissement vasculaire</li> <li>Extension à la 1<sup>re</sup> branche de drainage veineux</li> </ul>	≤ 180° ou > 180° ≤ 180° ou > 180° Présent / Absent Présent / Absent
Thrombus dans la veine	Présent / Absent
Collatérales veineuses	Présent / Absent
<b>ÉVALUATION EXTRA PANCRÉATIQUE</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lésion secondaire hépatique</li> <li>Lésion péritonéale</li> <li>Ascite</li> <li>Extension ganglionnaire (Petit diamètre &gt; 1 cm, hétérogène ou avec un centre nécrotique)</li> <li>Extension vers la lame rétroportale</li> </ul>	Présente / Absente Présente / Absente Présente / Absente Présente / Absente Présente / Absente

Cette structuration des comptes rendus permet une optimisation des prises en charge, facilite l'analyse de la résécabilité et présente un potentiel en termes de recherche clinique [BROOK2015] (NP4). Elle doit être encouragée et déclinée sous l'égide des sociétés savantes (Société d'imagerie abdominale et digestive (SIAD) et Société française de radiologie (SFR)).

### 5.3.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

La TDM abdomino-pelvienne - répondant à des critères d'acquisition spécifiques - associée à une TDM thoracique dans le même temps en cas de confirmation de lésion tumorale est l'examen principal pour le diagnostic et l'appréciation de la résécabilité d'un ADCP. La demande de cet examen TDM doit mentionner impérativement la suspicion de tumeur du pancréas, car la technique TDM doit être rigoureusement adaptée à son exploration spécifique : la TDM requiert impérativement une acquisition sans injection et une acquisition au temps pancréatique (le plus souvent à 45 secondes) centrées sur la glande pancréatique et une acquisition au temps portal (environ 80 secondes) sur la région abdomino-pelvienne, complétée par une étude thoracique en cas de confirmation de lésion tumorale pancréatique. Une injection de produit de contraste équivalent à au moins 0,5 g d'Iode/kg est nécessaire. L'utilisation de reconstructions multi-planaires permise par des acquisitions millimétriques ou sub-millimétriques est indispensable lors de l'analyse des images, pour permettre une analyse optimale des contacts vasculaires et une restitution sous forme de compte rendu structuré. L'archivage et la transmission des images doivent inclure les coupes millimétriques. Ainsi optimisée, la TDM présente une VPP d'environ 80-85 % et une VPN supérieure à 95 %, les études l'ayant évaluée ayant été conçues pour limiter au maximum le risque de ne pas proposer de chirurgie à un patient ayant une tumeur opérable. (NP3)

Le respect du protocole est indispensable et la TDM doit être répétée si ce n'est pas le cas, notamment en l'absence de réalisation d'une acquisition au temps pancréatique. (NP3)

L'exploration par scanner doit précéder la mise en place d'un stent biliaire, même en cas d'ictère. En effet, la mise en place d'une prothèse est susceptible d'entraîner des modifications inflammatoires locorégionales, qui peuvent conclure à tort à une extension tumorale. (NP4)

L'IRM pancréatique est une alternative à la TDM, notamment en cas de contre-indications à la TDM mais l'évaluation de l'extension loco-régionale est actuellement meilleure en TDM grâce aux acquisitions infra-millimétriques. (NP4)

### 5.3.3. RECOMMANDATIONS

La TDM abdomino-pelvienne multiphasique, avec injection de produit de contraste, répondant à une demande structurée, incluant une instrumentation standardisée, un temps artériel tardif des acquisitions multiphasiques et des reconstructions multiplanaires est recommandée pour le diagnostic de l'adénocarcinome du pancréas. (Grade B)

En cas de lésion pancréatique, il est recommandé de réaliser dans le même temps une TDM thoracique (cf. Q20). (Grade B)

La structuration du compte rendu de la TDM permet d'optimiser l'exactitude du diagnostic et de l'évaluation de la résecabilité (Grade C).

## 5.4. Question 11 : Quelle est la place du dosage du CA 19-9 sérique ? Y a-t-il une place pour les autres marqueurs circulants ?

### 5.4.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 1. CA19-9 et ACE

##### a. Diagnostic précoce et dépistage chez les sujets à risque

Pour rappel, les TIPMP ne sont pas l'objet des présentes recommandations.

Le Carbohydre Antigen 19-9 (CA 19-9) est un marqueur sérique de l'adénocarcinome pancréatique mais son manque de sensibilité et de spécificité, particulièrement en cas de cholestase ou de diabète, ne permet pas de l'utiliser comme un marqueur diagnostique performant.

En matière de diagnostic précoce et dépistage chez les sujets à risque, le CA 19-9 a une trop faible valeur prédictive positive au seuil de 37 UI/mL.

Dans une revue de la littérature de 2011, 3 études totalisant plus de 95 000 patients dépistés rapportaient davantage de faux positifs ( $n = 1\,505$ ) que de vrais positifs ( $n = 95$ ) ; dans 2 des 3 études, la sensibilité du CA 19-9 était de 100 % mais la spécificité inférieure (98 % et 92 %) [BALLEHANINNA2011](NP2). Le nombre élevé de faux positifs est expliqué par une fréquente élévation en cas de diabète ([MURAKAMI2018] (NP3)), de cholestase, mais aussi d'autres cancers : gastrique et colorectal ([ACHARYA2017] (NP2)), biliaire ([LIANG2015] (NP3)) mais aussi bronchique (adénocarcinome) ([ISAAKSON2017](NP3)) et gynécologique ([ZHANG2018])(NP3). Enfin, des élévations sont possibles en cas de maladies bénignes principalement biliaires ([MORINAGA2017] (NP4)), mais aussi pulmonaires ou gynécologiques (endométriase) ([NISENBLAT2016] (NP2)).

Chez les diabétiques, un seuil plus élevé (75 UI/mL) pourrait être plus adapté. Dans une étude cas témoins ayant inclus 236 patients (118 patients diabétiques avec cancer pancréatique et 118 patients diabétiques sans cancer, appariés pour l'âge, le sexe et les facteurs de risque de cancer, (BMI, tabac, alcool) et l'HbA1c, l'analyse de la courbe ROC montrait qu'un seuil de CA 19-9 de 75 U/mL avait les meilleures sensibilité et spécificité pour différencier les patients diabétiques avec et sans cancer. Avec ce seuil, la sensibilité et la spécificité du CA19-9 pour le diagnostic de cancer étaient de 69,5 % et 98,2 %, respectivement (AUC = 0,875 [95 % CI = 0,826-0,924]. [MURAKAMI2018] (NP3)

Le CA 19-9 et l'ACE ne doivent pas être utilisés pour le dépistage de patients à risque de cancer du pancréas ([BRODY2011] (NP3), [FERRI2016] (NP2)). Dans l'étude de Ferri et coll., il fallait un cut-off de CA 19-9 de 37 UI/mL pour atteindre une spécificité de 95 % avec une sensibilité de 80,9 %. L'ACE dosé dans un groupe de malades porteurs de pancréatites chroniques était dosé à des taux non significativement différents des patients ayant un cancer du pancréas. [FERRI2016] (NP2)

Enfin, le CA 19-9 a une précision imparfaite pour différencier, en présence d'une lésion pancréatique, un adénocarcinome d'une pancréatopathie bénigne. Dans une revue systématique de la littérature colligeant 57 études ayant inclus 3 285 patients avec cancer du pancréas, la sensibilité combinée du CA 19-9 (au seuil de 37 U/mL) était de 78,2 % [PORUK2013] (NP3). Dans 37 études ayant inclus 1 882 patients ayant une maladie pancréatique bénigne, la spécificité du CA 19-9 était de 82,8 %. À partir de l'analyse combinée des études ayant évalué l'ACE au seuil de 5 ng/mL, la sensibilité était de 44,2 % (1 324 cas) et la spécificité de 84,8 % (656 cas). [PORUK2013] (NP3)

Dans une étude rétrospective plus ancienne, ayant inclus 179 patients (126 pancréatites chroniques dont 45 avec cholestase et 53 avec cancer dont 37 avec cholestase), la sensibilité et la spécificité du CA 19-9 au seuil de 37 UI/mL étaient respectivement de 53 % et 95 %. La cholestase (définie par une augmentation combinée de la phosphatase alcaline et la gamma GT) était associée à une augmentation significative du CA 19-9 chez les patients ayant une pancréatite chronique mais pas chez ceux ayant un cancer. Au seuil de 300 UI/mL, la spécificité et la sensibilité du CA 19-9 étaient respectivement 95 % et 81 % chez les patients sans cholestase, versus 87 % et 81 % chez ceux avec cholestase. Le diabète était associé à une élévation significative du CA 19-9 seulement chez les patients ayant une pancréatite chronique sans cholestase. Les seuils de CA 19-9 qui permettaient d'obtenir une spécificité de 100 % pour le diagnostic de cancer en l'absence et en présence d'une cholestase étaient respectivement de 750 UI/L et 7 300 UI/L. [NOUTS1998] (NP3)

Dans une autre étude rétrospective ayant inclus 84 patients consécutifs ayant une pancréatite chronique avec une masse suspecte cliniquement et en imagerie (histologie de la pièce opératoire : 50 lésions bénignes et 34 cancers), la sensibilité et la spécificité du CA 19-9 pour le diagnostic de cancer étaient 68 % et 70 %, respectivement. Le CA 19-9 était plus souvent élevé (seuil = 37 UI/mL) pour les cancers que pour les masses bénignes (23/34 ; 68 % versus 15/50 ; 30 %,  $p < 0,01$ ). La spécificité de l'élévation du CA 19-9 a été testée pour d'autres seuils (100, 200 et 300 U/mL) et des valeurs  $> 300$  U/mL avaient une spécificité de 100 % pour le diagnostic de cancer mais avec une faible sensibilité (5/34 patients, tous avec des métastases). [BED12009] (NP3)

Un point particulier et très discuté est celui de la certitude diagnostique que pourrait apporter le dosage du CA 19-9. En effet, dans les cas exceptionnels de patients ayant une tumeur avancée avec retentissement sur l'état général (PS 2), ayant eu au moins une tentative de biopsie diagnostique non contributive, et lorsqu'il existe une indication de chimiothérapie « urgente » (en particulier pour un meilleur contrôle des douleurs), un faisceau d'arguments cliniques, biologiques (CA 19-9  $> 20$  N avec cholestase et 200 N sans cholestase) et radiologiques (tumeur hypodense à la TDM) peut être suffisant pour débiter une chimiothérapie sans preuve histologique. ([NOUTS1998], [PORUK2013] (NP3)). Cette décision exceptionnelle doit être impérativement validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

### **Bilan d'extension et résecabilité**

Le dosage du CA 19-9 dans le cadre du bilan préopératoire est informatif car une élévation, au-delà d'un seuil compris entre 100 et 157 U/mL selon les études, est prédictive d'une maladie métastatique parfois non identifiée sur les examens d'imagerie.

Ainsi, dans une cohorte monocentrique rétrospective ayant inclus 395 patients ayant un ADCP (dont 373 tumeurs céphaliques), la laparoscopie a découvert une contre-indication à la résection chez 96 (24 %) patients (métastase hépatique = 60, péritonéale = 15, extension loco-régionale = 21). Le taux sérique médian de CA 19-9 était de 131 U/mL (extrêmes : 0,7–118 315 U/mL) pour les tumeurs résecables versus 379 U/mL (extrêmes : 4,0–73 000 U/mL) pour les tumeurs non résecables ( $p = 0,003$ ). Il n'y avait pas de corrélation entre le taux sérique de CA 19-9 et la bilirubinémie. Un seuil de CA 19-9 sérique de 130 U/mL était associé à une sensibilité de 50 % et une spécificité de 74 % pour le diagnostic de résecabilité : une tumeur non résecable était présente chez 38/144 (26 %) patients ayant un CA 19-9 sérique  $> 130$  U/ml versus 13/118 patients (11,0 %) avec un CA 19-9 sérique  $< 130$  U/mL ( $p = 0,003$ ). En analyse multivariée, seul un CA 19-9 sérique  $> 130$  U/ mL (HR 2,70, IC-95 % = CI 1,34–5,44;  $p = 0,005$ ) était associé à la non-résecabilité. [MATTHEL2008] (NP4)

Dans une série prospective de 65 patients ayant un cancer du pancréas évalué par TDM, un dosage de CA 19-9 et une laparoscopie pour staging, le fait d'avoir un CA 19-9 élevé exposait à un risque accru de découverte de métastases en laparoscopie (odds ratio, 1,83 ; IC 95 % = 1,03–3,24 ;  $p < 0,04$ ). Aucun malade ayant un CA 19-9  $< 100$  U/mL n'avait de métastase identifiée en laparoscopie et la laparoscopie apparaissait peu utile chez ce groupe de malades. [KARACHRISTOS2005] (NP3)

Dans une série rétrospective de 159 patients opérés en vue d'une résection pour cancer du pancréas, le fait d'avoir un CA 19-9 et une ACE à des taux normaux augmentait de façon indépendante la probabilité d'avoir une résection (Odds ratio, 3,58 : IC 95 % 1,69–7,60 ;  $p < 0,0009$ ) et, parmi les patients ayant eu une résection, la probabilité d'avoir eu une résection R0 (Odds ratio 4,43 2,08–9,43 ;  $p < 0,0001$ ). Les seuils de 157 pour la CA 19-9 et 5,5 pour l'ACE étaient les plus discriminants pour prédire la résecabilité. [FUJIOKA2007] (NP4)

Un point encore discuté est la valeur pronostique d'une élévation du CA 19-9 avant tout traitement. Dans une étude rétrospective ayant inclus 153 patients ayant eu une résection d'emblée pour adénocarcinome avec une médiane survie de 26,4 mois, une localisation céphalique (odds ratio [OR] 1,97, IC-95 % = 1,14–3,40 ;  $p = 0,015$ ), un CA 19-9 préopératoire  $> 100$  U/mL (OR 1,92 ; IC-95 % = 1,31–2,80 ;  $p = 0,0009$ ), et une taille tumorale  $> 20$  mm (OR 1,50, IC-95 % = 1,02–2,19 ;  $p = 0,038$ ) étaient des facteurs indépendants préopératoires de mauvais pronostic. Il n'est toutefois pas démontré que le CA 19-9 élevé soit un élément devant faire décider d'un traitement néo-adjuvant. [NAKAMURA2018] (NP3)

### **b. Suivi au cours du traitement**

Le CA 19-9 a un intérêt dans le suivi postopératoire des cancers du pancréas.

Dans une étude de cohorte, le taux de CA19-9 a été dosé chez 385 malades de manière prospective après chirurgie à visée curative et radiochimiothérapie adjuvante. La majorité des patients avaient un CA 19-9  $< 180$  UI/mL ou  $< 90$  UI/mL ( $n = 220$  and 200, respectivement) ; 34 % étaient négatifs pour l'antigène Lewis et

n'exprimaient pas le CA 19-9 ; 33 (9 %) et 53 (14 %) patients avaient des taux > 180 UI/mL et > 90 UI/mL respectivement. En analysant le CA 19-9 en tant que variable catégorielle, il y avait une différence significative de survie en faveur des patients dont le CA 19-9 était < 180 UI/mL (hazard ratio [HR], 3,53 ; p = 0,0001), ce qui équivalait à une diminution de 72 % du risque de décès pour ces patients. Ceci était également observé chez les patients ayant un CA 19-9 < 90 UI/mL (HR, 3,4 ; p = 0,0001). L'analyse multivariée confirmait que le CA 19-9, analysé en tant que variable continue ou catégorielle, était un facteur prédictif de la survie globale après résection d'un cancer du pancréas. [BERGER2008] (NP2)

Après chirurgie curative, une méta-analyse de 2018 a étudié la valeur du CA-19 et de l'ACE pour la détection de la récurrence tumorale ; dans ce travail, 4 articles donnaient les résultats concernant le CA 19-9 avec, après poolage des patients, une sensibilité et une spécificité de respectivement 0,73 (95 % CI= 0,66–0,80) et 0,83 (95 % CI= 0,73–0,91). Un seul article donnait les résultats concernant l'ACE avec une sensibilité et une spécificité de 50 % et 65 %. Aucun autre marqueur n'avait été évalué pour la surveillance postopératoire. [DAAMEN2018] (NP2)

Le CA 19-9 pourrait avoir un intérêt pour évaluer la réponse à la chimiothérapie palliative ou d'induction. Ainsi, dans une étude de 2008 ayant colligé 75 patients ayant une tumeur métastatique et traités par chimiothérapie, une corrélation statistiquement significative était observée d'une part entre la décroissance maximum du CA19-9 sérique et d'autre part la survie sans progression (p < 0,0001) et globale (p < 0,0001). La médiane de survie globale était de 12 mois pour les patients ayant une diminution d'au moins 75 % du CA 19-9, 7,5 mois pour ceux ayant une baisse de 0 % à 75 %, et 3,5 mois pour les patients sans diminution du CA 19-9. Une corrélation entre la meilleure réponse radiologique et la survie sans progression (p < 0,0001) et la survie globale (p = 0,0013) était également observée. [WONG2008] (NP3)

Pour les tumeurs borderline et localement avancées traitées par chimiothérapie d'induction, la baisse du CA 19-9 sous traitement est un élément suggérant une réponse tumorale pouvant conduire à la décision d'une exérèse (cf. questions 33-34 - traitement des formes localisées).

### c. Valeurs des autres marqueurs que le CA 19-9 et l'ACE

Dans une série rétrospective de 212 patients ayant un cancer du pancréas prouvé, les auteurs ont évalué la valeur de plusieurs marqueurs tumoraux ((CA19-9, CA125, CA50, CA242, CA724, carcinoembryonin antigen (CEA), and alpha-fetoprotein (AFP)) pour prédire la résecabilité, en établissant des courbes ROC (receiver operating characteristic). Comparativement aux autres marqueurs tumoraux dont le CA19-9, le CA125 avait une meilleure valeur prédictive positive (CA125, aire sous la courbe ROC = 0,81, seuil 19,70 U/mL versus CA19-9, aire sous la courbe ROC = 0,66, seuil 289,40 U/mL). De plus, pour les patients ayant une tumeur dont le caractère non résecable était mal évalué par la TDM, le pourcentage de CA125 au-dessus du seuil identifié était plus élevé que le pourcentage de valeur au-dessus du seuil de CA 19-9 identifié (CA125 : 81,1 % versus CA19-9 : 70,3 %). [LUO2013] (NP3)

La meilleure connaissance des processus liés à l'oncogénèse a permis l'identification de nouveaux biomarqueurs plasmatiques comme les cellules tumorales circulantes (circulating tumor cells, CTC), l'ADN tumoral circulant (ctADN) et les micro-ARN tumoraux pouvant s'intégrer dans la prise en charge de l'adénocarcinome pancréatique.

Les cellules tumorales circulantes dérivent de clones provenant de la tumeur primitive après réalisation d'un processus appelé « transition épithelio-mésenchymateuse ». Elles pourraient ainsi refléter la charge tumorale à chaque étape de la croissance du cancer. Cependant, la détection plasmatique des CTC se heurte à la faible sensibilité et au manque de standardisation des méthodes proposées ne permettant pas de l'utiliser comme un marqueur diagnostique. Les CTC pourraient avoir un intérêt pronostique. En effet, dans la partie ancillaire de l'essai LAP07, l'étude CirCe 07, la présence de CTC était associée à une diminution de la survie globale (RR = 2,5, p = 0,01) [BIDARD2013] (NP2)

La détection du profil de méthylation de l'ADN tumoral circulant, connu pour être différent de celui de l'ADN circulant « sain » pourrait constituer un bon marqueur. Mais la trop faible sensibilité de la détection de l'ADN tumoral circulant ne permet pas son utilisation comme marqueur diagnostique. Sa valeur pronostique forte pourrait par contre être utile dans la stratification des patients éligibles ou non à la chirurgie. ([CHEN2010] (NP3), [DABRITZ2009] (NP4))

Des marqueurs liés à l'inflammation et au système immunitaire comme la CRP, la lymphopénie et le ratio lymphocytes/neutrophiles (NLR), ont également été étudiés dans le cancer du pancréas. [WINGREN2012]

(NP4). Le NLR apparaît comme un facteur pronostique indépendant ([BEN2015] (NP3), [GOLDSTEIN2015] (NP2)). Néanmoins, il a certaines limites car il combine 2 facteurs biologiques indépendants : les polynucléaires reflètent l'inflammation tandis que les lymphocytes circulants sont impliqués dans la réponse immunitaire et le seuil retenu pour le NLR diffère d'une étude à l'autre. Par ailleurs, il a été montré qu'une lymphopénie pré et postopératoire à 1 mois chez les patients opérés d'adénocarcinome du pancréas était associée à un pronostic péjoratif. [D'ENGREMONT2016] (NP3)

Les exosomes, microvésicules sécrétées par les cellules normales et tumorales, pourraient représenter des marqueurs diagnostiques précoces. Melo et coll. ont rapporté que les taux sériques d'exosomes glypican 1+ permettaient d'identifier les patients atteints d'adénocarcinome pancréatique (vs les sujets sains ou ayant des lésions pancréatiques bénignes) avec une sensibilité et une spécificité de 100 %. [MELO2015] (NP2)

#### 5.4.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

En matière de diagnostic précoce et dépistage chez les sujets à risque, le CA 19-9 a une trop faible valeur prédictive positive au seuil de 37 UI/mL. (NP3)

Le CA 19-9 a une précision imparfaite pour différencier, en présence d'une lésion pancréatique, un adénocarcinome d'une pancréatopathie bénigne. (NP4)

La certitude du diagnostic que pourrait apporter le dosage du CA 19-9 en présence d'une lésion pancréatique est très discutée. Des seuils très élevés (CA 19-9 > 20 N sans cholestase et 200N avec cholestase) pourraient exceptionnellement être une alternative à l'obtention d'une preuve histologique si celle-ci s'avère impossible ou est en échec après plusieurs tentatives. (NP4)

Le dosage du CA 19-9 dans le cadre du bilan préopératoire est informatif car une élévation au-delà d'un seuil compris entre 100 et 157 UI/mL selon les études est prédictive d'une maladie métastatique parfois non identifiée sur les examens d'imagerie. (NP4)

Un point encore discuté est la valeur pronostique d'une élévation du CA 19-9 avant tout traitement. (NP4)

Le CA 19-9 a un intérêt pour évaluer la réponse à la chimiothérapie palliative ou d'induction, et dans le suivi postopératoire des cancers du pancréas. (NP4)

#### 5.4.3. RECOMMANDATIONS

Le dosage du CA 19-9 sérique est recommandé dans les circonstances suivantes :

- a) patient symptomatique ayant une masse pancréatique évocatrice de cancer (Grade C),
- b) pancréatite chronique avec masse tumorale suspecte (avis d'expert),
- c) bilan préthérapeutique d'une tumeur résécable ou borderline/localement avancée avec une perspective chirurgicale après traitement d'induction (avis d'expert),
- d) suivi post-thérapeutique (ou suivi postopératoire) grade C.

Le dosage du CA 19-9 sérique n'est pas recommandé pour le dépistage chez un sujet à risque (Grade B).

Sans image suspecte de cancer, le dosage de l'ACE (Grade A) et des autres marqueurs (avis d'experts) n'est pas recommandé en dehors d'études cliniques.

Exceptionnellement, en présence d'une masse pancréatique cliniquement et radiologiquement évocatrice de cancer, des seuils très élevés de CA 19-9 peuvent être une alternative à l'obtention d'une preuve histologique, si celle-ci s'avère impossible ou est en échec après plusieurs tentatives, après validation en RCP pour débiter rapidement une chimiothérapie (avis d'experts).

## 5.5. Question 12 : Quelles sont les indications de l'IRM dans le diagnostic positif de l'adénocarcinome pancréatique ?

### 5.5.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Il est fondamental de distinguer les apports spécifiques de l'IRM hépatique pour la recherche de lésions secondaires hépatiques – qui seront détaillées dans le chapitre bilan d'extension – et les apports spécifiques d'une IRM centrée sur l'exploration du pancréas.

Comme pour la TDM, l'exploration IRM doit dans tous les cas être réalisée idéalement avant la mise en place de toute prothèse biliaire du fait, d'une part, des artefacts de susceptibilité induits par la présence d'air intraprothétique, impactant de manière significative les séquences les plus sensibles à ceux-ci dont les séquences de diffusion et d'autre part, du risque de réaction inflammatoire locale compliquant le bilan d'extension locorégional.

Apport et indications de l'IRM centrée sur le pancréas dans le diagnostic positif de l'adénocarcinome pancréatique

L'apport spécifique de l'IRM pour le diagnostic positif d'adénocarcinome du pancréas a été largement évalué dans la littérature, généralement sur des cohortes de petite à moyenne taille. ([CHOI2016A], [LEE2010], [ISHIKAWA2015]) (NP4)

Concernant spécifiquement l'apport de l'IRM pour l'étude du pancréas :

- L'exploration IRM des lésions primitives du pancréas requiert également la réalisation de séquences spécifiques. L'IRM avec CPIRM est réalisée après un jeûne de 6 heures, et idéalement après ingestion de produit paramagnétique pour éliminer l'hyperintensité aqueuse de l'estomac et du duodénum qui gêne l'acquisition en particulier de la CPIRM. Une étude du parenchyme pancréatique et des canaux pancréato-biliaires est réalisée dans le même temps. Les épaisseurs de coupe doivent être adaptées à l'exploration du pancréas ( $\leq 3$  mm pour les séquences dynamiques). Les séquences recommandées sont une CPIRM 2D (5 sec short breath-hold each slice) et 3D (respiratory-triggered, requiring regular breathing cycles) ; T2-weighted axial and coronal ; T1-weighted axial 3D gradient-echo before and after gadolinium (recommandation forte, grade C); IRM avec séquence de diffusion réalisée de façon systématique (recommandation forte, grade B). [TANAKA2017]
- Les séquences indiquées en tableau 7 incluent des paramètres minimums, ciblés sur l'exploration du pancréas. Cette exploration requiert idéalement des champs de vue focalisés sur le pancréas, impliquant une exploration à part spécifique du foie (voir bilan extension). [NCCN2018]
- La sensibilité de l'IRM pour le diagnostic positif d'adénocarcinome du pancréas est supérieure à celle de la TDM, mais sans atteindre une différence significative. Takakura et coll. ont ainsi évalué de manière comparative les performances de l'IRM et de la TDM pour la détection du cancer du pancréas. Entre octobre 2007 et septembre 2009, 83 patients avec dilatation du canal pancréatique principal de plus de 3 mm ont été explorés conjointement en IRM et en TDM. Un diagnostic d'adénocarcinome du pancréas était évoqué chez 32 patients, dont 17 avec confirmation anatomopathologique et 2 par cytoponction. L'exactitude globale pour la détection du cancer du pancréas atteignait 84 % en IRM et 86 % en TDM ( $p = 0,456$ ), avec des performances diagnostiques similaires (sensibilité, spécificité, VPP et VPN respectives en IRM de 78 %, 88 %, 80 %, 87 % contre 83 %, 88 %, 80 % et 89 % en TDM) [TAKAKURA2011] (NP2). Des résultats similaires ont été rapportés par Koelblinger et coll., en IRM à 3T, dans une étude rétrospective incluant 89 patients, chez lesquels le taux de détection était identique en TDM et en IRM (98 %) avec une spécificité identique (96 %) [KOELBLINGER2011] (NP3). Plus récemment, Chen et coll. ont comparé les performances de la TDM et de l'IRM toutes deux réalisées moins d'un mois avant la chirurgie pour adénocarcinome du pancréas documenté en anatomopathologie ( $n = 38$  patients). Le taux de détection tomographique était de 95 % (36/38 malades avec diamètre moyen, de  $2,61 \pm 1,32$  cm et de 97 % en IRM (37/38 malades avec diamètre moyen des tumeurs de  $2,40 \pm 1,36$ ) donc sans différence significative. [CHEN2016] (NP4)
- Les patients bénéficiant le plus d'une exploration par IRM sont ceux porteurs d'une lésion tumorale iso-dense au reste du parenchyme pancréatique. La prévalence de telles lésions est comprise entre 5 et 10 % selon Kim et coll. qui ont évalué de manière rétrospective 644 patients avec adénocarcinome du pancréas

documenté, parmi lesquels 35 apparaissaient isodenses. Le diamètre médian de ces lésions était de 3 cm (à 1,5-4 cm). La sensibilité de l'IRM pour la détection de ces lésions isodenses – donc non détectées en TDM – était alors de 79,2 %. [KIM2010] (NP3)

- Le principal diagnostic différentiel des adénocarcinomes pancréatiques est l'existence de noyaux de pancréatite focale (pancréatite auto-immune). L'apport de l'IRM dans cette indication est confirmé, notamment avec l'utilisation des techniques de diffusion. Certains critères sémiologiques permettent de distinguer les AIP des ADPC [CHOI2016] (NP4). Cependant, les données de la littérature ne sont pas encore homogènes s'agissant des différences d'ADC entre noyau de pancréatite focale et adénocarcinome du pancréas. Pour Huang et Kamisawa, les ADC des ADPC sont inférieurs à ceux des AIP ([HUANG2011], [KAMISAWA2010] (NP4)). Pour Lee, Muhi, Shin et Shindo, l'ADC des noyaux de pancréatite focale est inférieur à celui des adénocarcinomes du pancréas. ([LEE2008A], [MUHI2012], [SHIN2013], [SHINDO2016] (NP4))

#### **Apport des séquences de diffusion en IRM pour l'exploration des adénocarcinomes du pancréas**

Dans une méta-analyse, 11 études ont inclus 586 patients. Wu et coll. ont rapporté que l'IRM incluant des séquences de diffusion présentait une sensibilité de 86 %, une spécificité de 91 % et une exactitude globale de 94 % pour la détection de l'adénocarcinome pancréatique. Cependant, ces chiffres ne sont pas différents de ceux retrouvés en TDM. [WU2012A] (NP3)

L'exploitation des coefficients apparents de diffusion n'apporte pas non plus d'élément diagnostique formel pour caractériser les lésions tumorales pancréatiques. Les valeurs du coefficient apparent de diffusion sont généralement inférieures à celles du parenchyme pancréatique ([BARRAL2013], [MURAOKA2008], [NIU2014] (NP4)) mais la résolution spatiale insuffisante de ces séquences fonctionnelles ne permet pas l'optimisation de la détection tumorale [FUKUKURA2012] (NP3).

De plus, le coefficient apparent de diffusion (ADC) ne permet pas de prédire l'agressivité ou le grade de différenciation des tumeurs. Rosenkrantz et coll. ont rapporté dans une étude exploratoire incluant 30 patients avec diagnostic d'adénocarcinome pancréatique confirmé en anatomopathologie que les valeurs moyennes d'ADC sont plus faibles dans les tumeurs pancréatiques que dans le pancréas ( $1,74 \pm 0,34$  ou  $1,69 \pm 0,41$  versus  $2,08 \pm 0,48$  ou  $2,11 \pm 0,54$  ;  $p < 0,001$ ). En revanche, ces valeurs sont identiques quels que soit le stade et la différenciation (pas de différence d'ADC entre les lésions mal ou modérément bien différenciées, ni avec le stade T3 versus T1 T2) [Rosenkrantz2013] (NP3). Des données similaires ont été rapportées chez 28 patients porteurs d'adénocarcinome du pancréas par Xie et coll [Xie2015] (NP3). Pour certains auteurs cependant, les valeurs d'ADC intratumorales seraient surtout expliquées par une abondance du stroma tumoral, tant sur des modèles murins que chez l'homme. Mais dans une troisième étude, la présence d'un ADC élevé – témoignant d'un stroma tumoral peu dense – serait associée à un pronostic plutôt meilleur. Ainsi, dans cette étude ayant inclus 52 malades opérés après IRM, les valeurs d'ADC préopératoires élevées étaient associées à une meilleure survie médiane (ADC élevé = 41,7 mois versus ADC bas = 14,77 mois ; log rank,  $p = 0,040$ ) [Heid2017] (NP4). Les études restant peu nombreuses, l'ADC n'est pas à ce jour un marqueur pronostique reconnu.

En revanche, il semble qu'il existe une corrélation inversement proportionnelle entre la valeur d'ADC et le degré de capture du TEP-FDG. Ainsi, Sakane et coll. ont évalué de manière retrospective 29 patients avec adénocarcinome du pancréas confirmé en anatomopathologie, ayant bénéficié à la fois d'une exploration IRM 3T avec séquences de diffusion ( $b = 0$  et  $b = 800$  sec/mm<sup>2</sup>) et d'une TEP 18F FDG. Il existait une corrélation inversement significative entre l'ADC minimum et le SUV max ( $R = -0,61$  ;  $p = 0,004$ ) ainsi qu'entre l'ADC moyen et le SUV max ( $R = -0,5$ ,  $p = 0,02$ ). En revanche, ni l'ADC ni le degré de capture du FDG ne montraient d'impact pronostique chez ces patients. [SAKANE2015](NP4)

**Tableau 8 : Séquences d'exploration IRM pancréatique d'après NCCN 2018 [NCCN 2018].**

Type de Séquences	Apport
T2 SS Fast Spin Echo ≤ 5 mm	ÉVALUATION images kystiques ou canalaire
T1 EG en phase et en opposition de phase ≤ 5 mm	Graisse intracellulaire
T2 SE Rapide (TSE ou FSE) ≤ 5 mm	Détection et caractérisation lésionnelle
Imagerie de diffusion (DWI) ≤ 5 mm	Détection et caractérisation lésionnelle
CPIRM en coupes épaisses 2D (25 mm) T2 RARE Éventuellement CPIRM) coupes ≤ 3 mm 3D	ÉVALUATION biliaire et canalaire pancréatique
3D EG T1 avant et après injection de chélates de gadolinium (au minimum phase pancréatique, portale-veineuse et tardive)	Détection et caractérisation lésionnelle pancréatique Détection et caractérisation lésions focales hépatiques

### 5.5.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Pour le diagnostic positif de cancer du pancréas, l'IRM pancréatique, incluant des séquences de diffusion, apporte une sensibilité légèrement supérieure à celle de la TDM, sans différence significative, sauf pour les tumeurs < 2 cm et isodenses en TDM qui sont mieux vues en IRM . (NP3)

### 5.5.3. RECOMMANDATIONS

L'IRM est recommandée pour le diagnostic positif d'adénocarcinome du pancréas en cas de lésion suspectée mais non visible en TDM du fait de son caractère isodense au pancréas (Grade C).

Chez les malades pour lesquels il existe un projet de résection chirurgicale, immédiat ou après traitement d'induction, il est recommandé de réaliser TDM et IRM avant la mise en place d'une prothèse biliaire du fait des artefacts et remaniements inflammatoires liés à la mise en place de la prothèse (avis d'experts).

## 5.6. Question 13 : Quelles sont les indications et les modalités de l'échoendoscopie dans le diagnostic positif de l'adénocarcinome pancréatique (éléments de la demande, délai de réalisation, technique, éléments du compte rendu, ordre par rapport aux autres techniques) ?

### 5.6.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 1. Indications

L'amélioration de la résolution de la tomodensitométrie (TDM) et l'apparition de la gemcitabine après 1996 ont changé les indications de l'échoendoscopie (EUS). Avant cette période, l'EUS était faite chez les 10 % de malades supposés résecables afin de sélectionner ceux à qui il était proposé cette chirurgie morbide. Après cette période, l'EUS était proposée aux 90 % de malades à qui une chimiothérapie était indiquée pour prélèvement et certitude diagnostique. Certains centres l'utilisent avant une chirurgie à visée curative.

L'EUS doit être réalisée après la TDM chez les malades pour qui la chimiothérapie ou la chirurgie est possible. Elle peut apporter des informations complémentaires aux imageries en coupes concernant l'extension locorégionale et la résecabilité. Son but est d'apporter la preuve histologique. Elle est indiquée si un autre site métastatique n'est pas accessible par une voie d'abord moins morbide ou si un drainage biliaire endoscopique est nécessaire par cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) ou par voie échoendoscopique. Elle doit être privilégiée aux ponctions sous TDM si la cible est la tumeur primitive pancréatique.

La preuve histologique est indispensable :

- si doute diagnostique avec une lésion bénigne,
- si absence de lésion individualisée après imagerie en coupe mais arguments indirects (dilatation des canaux),
- pour avoir une preuve histologique avant chimiothérapie pour les tumeurs non résecables, ou chez un malade inopérable, ou quand les métastases ne sont pas accessibles,
- pour les tumeurs potentiellement résecables à visée curative (« borderline » si un traitement néo-adjuvant est envisagé).

L'EUS est discutée en cas de décision de chirurgie à visée curative. Le risque spécifique de l'EUS avec ponction pancréatique 0,92 % (95 % CI = 0,63-1,28 %), hémorragie 0,69 % (95 % CI = 0,42-1,02 %), douleurs 0,49 % (95 % CI = 0,27-0,79 %), infection 0,44 % (95 % CI = 0,27-0,66 %), désaturation 0,23 % (95 % CI = 0,12-0,38 %) et perforation 0,21 % (95 % CI = 0,11-0,36 %) ([ZHU2017] (NP3)) doit être mis en balance avec le risque de pancréatectomie inappropriée : (3 à 6 % dans les séries récentes [BIRNBAUM2017] (NP3)), versus 0 % souhaitable). Dans une étude américaine, la ponction sous EUS n'était pas associée à une moins bonne survie versus les patients opérés d'emblée (NP2) [NGAMRUENGPONG2015]. Dans une étude japonaise, l'EUS avec ponction n'augmentait pas le risque de carcinose péritonéale chez les patients ayant eu un drainage biliaire endoscopique et une ponction sous EUS par rapport aux patients n'ayant eu qu'un drainage biliaire endoscopique. [IKEZAWA2013] (NP3)

#### 2. Éléments de la demande

La demande comprend :

- les données cliniques,
- la biologie, en particulier les données de coagulation : NFSP, INR, TCA, traitement anti-agrégant ou anti-coagulant,
- des imageries en coupe : compte rendu et images elles-mêmes qui donnent des informations utiles pour la réalisation de l'examen,
- ponction dans le même temps ? (stratégie palliative probable ? traitement d'induction ? perspective de chirurgie à visée curative ? malade éligible à une DPC ?),
- faut-il réaliser au cours de la même session sur une CPRE avec stenting ? en y associant un brossage biliaire ?

### 3. Technique

Les prélèvements de tumeurs nécessitent un échoendoscope linéaire. Les échoendoscopes radiaux, bien qu'ayant un canal opérateur, ne permettent pas de contrôler le trajet de l'aiguille.

De nouvelles aiguilles de ponction pour EUS sont apparues récemment. Leur design permet d'obtenir du tissu avec une architecture conservée : Fine Needle Biopsy (FNB) ([BANG2016], [LARGHI2013] (NP1)). Les aiguilles plus anciennes à l'opposé ne permettent que d'obtenir une cytologie (Fine Needle Aspiration, FNA). Pour l'adénocarcinome du pancréas, il est recommandé d'utiliser des aiguilles en 22 ou 25 Gauge si la FNA est choisie [POLKOWSKI2017] (NP2). Lorsque l'analyse du tissu est requise, il est recommandé d'utiliser des aiguilles de type FNB. Toutefois la ponction sans stylet est équivalente en termes de résultats dans une étude randomisée contrôlée de non-infériorité [ABE2015] (NP2). L'aspiration est faite avec une seringue de 10 ml, l'aiguille étant placée dans la cible. Des aller-retours sont réalisés dans la tumeur, puis l'aspiration est neutralisée, avant le retrait de l'aiguille [POLKOWSKI2017] (NP2). Le retrait lent du stylet « Stylet Slow Pull » peut être réalisé à la place de l'aspiration. Cependant cette technique n'est pas standardisée et il n'y a pas de différence significative avec celle de l'aspiration ([KATANUMA2015], [KIN2015] (NP2)). Les prélèvements dans la masse sont réalisés en changeant à chaque aller-retour l'angle d'attaque, technique du « Fanning ». [POLKOWSKI2017] (NP2)

La présence dans la salle d'un pathologiste pour examen direct des prélèvements, « Rapid On Site cytologic Examination » (ROSE), ne réduit pas significativement le taux d'échec des ponctions sous échoendoscopie [CERMARK2012] (NP2). L'évaluation des prélèvements en direct dans la salle opératoire par un pathologiste n'est donc pas indispensable. ([WANI2015], [LEE2015] (NP2)). Sans cette évaluation, il faut pour obtenir une bonne valeur diagnostique (sensibilité 85 % à 95 %) procéder à 3-4 prélèvements si l'aiguille est une FNA, 2-3 si c'est une FNB ([POLKOWSKI2017], [SUZUKI2012] (NP2)).

L'utilisation de l'échographie de contraste (CHE EUS) permet de repérer les zones nécrotiques et avasculaires dont la ponction a peu de rentabilité. Ceci est surtout utile en cas d'échec de la précédente ponction. [SOFUNI2008] (NP3)

L'utilisation de l'élastographie, et particulièrement du ratio tissu cible/tissu sain « stain ratio » apporte un argument supplémentaire pour l'existence d'un adénocarcinome. Cependant, sa sensibilité est supérieure à 80 % mais sa spécificité est variable selon les études et insuffisante pour affirmer le diagnostic de malignité ([KONGKAM2015], [IGLESIASGARCIA2009], [ITOKAWA2011] (NP2)). Dans une étude, l'association EUS+FNB et élastographie permettait une VPN de 83,3 % et apportait un argument supplémentaire pour ne pas faire de nouvelle ponction si la première n'avait pas démontré l'existence d'un adénocarcinome. [IGLESIASGARCIA2009] (NP2)

Globalement, l'utilisation de l'élastographie et du contraste ne peut pas être exigée comme un standard pour l'instant faute de validation solide.

Gestion des anticoagulants et des antiagrégants : l'EUS avec FNB ou FNA est un geste à risque hémorragique. Les inhibiteurs P2Y12 (clopidogrel et assimilés), les anti-vitamines K, les anticoagulants oraux directs doivent être arrêtés. L'aspirine peut être maintenue. [POLKOWSKI2017] (NP2)

L'antibioprophylaxie n'est pas nécessaire pour une ponction de tumeur solide. [POLKOWSKI2017] (NP2)

L'évaluation des résultats par opérateur et par équipe permet d'améliorer les résultats avec le retour d'expérience. ([HABA2013], [DUSKOVA2017] (NP2))

L'anesthésie générale pratiquée par un médecin anesthésiste est un facteur indépendant qui améliore le rendement de la ponction sous EUS. [OOTAKI2012] (NP2)

Enfin, la performance des centres et des opérateurs augmente avec le nombre d'examen annuels. [SAVIDES2007] (NP2)

### 4. Éléments du compte rendu d'endoscopie (CRE)

En dehors des éléments médico-légaux du compte rendu d'endoscopie : identité du malade, date, nom de l'opérateur, nom de l'anesthésiste, gestion des anticoagulants, gestion des antibiotiques...

Le CRE détaille :

- l'échogénicité de la lésion,
- sa situation exacte dans la glande pancréatique. Si celle-ci est à la partie haute de la tête ou dans l'isthme, il est indispensable de la situer par rapport à l'artère gastro-duodénale et au tronc spléno-porte. Cette situation permettra de guider le chirurgien. À l'inverse, la distinction entre le corps et la queue peut être difficile en EUS,
- les rapports de la lésion par rapport aux artères et aux veines en détaillant : proche mais avec liseré graisseux de sécurité, contact, % de circonférence en contact, envahissement avec végétation dans la lumière,
- adénopathies : localisation, rondes, hypoéchogènes, limites nettes, taille,
- autres organes de voisinage en contact,
- les variations anatomiques vasculaires : artère hépatique droite (20 %),
- ascite, métastases hépatiques,
- stade usTNM,
- description de la partie avasculaire de la lésion,
- FNA ou FNB, type et diamètre de l'aiguille de ponction,
- sites des ponctions,
- trajet de la ponction : trans duodéal ou trans gastrique,
- nombres de prélèvements envoyés au laboratoire d'anatomopathologie.

Les malades préfèrent avoir les résultats de l'examen dès le réveil de la bouche de l'opérateur [SIDDIQUI2011] (NP2). Cependant, en France, les résultats doivent être délivrés lors de la consultation d'annonce formalisée.

#### 5. Ordre par rapport aux autres techniques

L'EUS est idéalement réalisée après les imageries en coupes, TDM et éventuellement l'IRM, qui fait le diagnostic de masse.

L'EUS + FNA ou FNB peuvent être réalisées dans la même session que le traitement palliatif par CPRE et stenting biliaire sans augmenter le taux de complications [CAMUS2012] (NP2). Quand les deux gestes sont réalisés durant la même session, au cours d'une même anesthésie et dans la même salle, le malade reçoit moins de produits d'anesthésie et fait moins de déplacement. [ASLANIAN2011] (NP1)

Les experts du groupe de travail précisent que :

- réaliser les deux examens lors de la même session permet en plus à l'opérateur d'avoir une vision de l'anatomie avant de commencer le traitement par CPRE. En cas de CPRE difficile, les données anatomiques aident à prendre les bonnes décisions : précoupe, dilatation duodénale, EUS thérapeutique ;
- le choix du type de stent biliaire est plus facilement dictée par les constatations de l'EUS. Si un pathologiste est présent, celui-ci peut affirmer la malignité ce qui permet à l'opérateur de choisir stent, extirpable ou définitif ;
- de plus si les deux actes sont réalisés par le même opérateur, son savoir-faire peut permettre de réaliser un drainage biliaire par anastomose biolodigestive échoguidée (EUS-BD) en cas d'échec de CPRE ;
- la réalisation de l'EUS + FNA après la CPRE rend l'interprétation des images plus difficile car le stent provoque un halo hyper échogène sur son trajet avec un cône d'ombre postérieur. La réaction inflammatoire expose à une sur-stadification (over-staging) ;
- les performances de la ponction après pose de stent sont moindres ([FISHER2011] (NP2)) ou équivalentes ([SIDDIQUI2012] (NP2)). La ponction reste toutefois faisable avec une efficacité acceptable ;

- en France, l'assurance-maladie incite par la cotation à réaliser les actes de manière séparée ;
- un nombre maximum de 3 tentatives de biopsies pour obtenir une preuve histologique paraît raisonnable.

## 6. Effets indésirables de l'EUS + FNA ou FNB

La morbidité est de 0,89 % dans une méta-analyse ([CHEN2013]) (NP2), la mortalité de 0,02 %. Le taux de complication est de l'ordre de 2,2 % (39/1 760). Les complications les plus fréquentes sont les pancréatites bénignes, une fébricule ou une douleur ([BANAFE2016]) (NP2). Il faut signaler 2 cas de perforations duodénales dans les études les plus anciennes. Ce taux peut être très variable d'une équipe à l'autre car il dépend de la sélection des malades, de l'expérience des opérateurs et de plusieurs points techniques dont le nombre de passages.

### 5.6.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

L'échoendoscopie n'est plus indiquée pour apprécier la résécabilité d'un ADCP, l'imagerie en coupes (TDM et IRM) ayant de meilleures performances. (NP3)

Le principal but de l'échoendoscopie est d'apporter la preuve histologique d'un cancer non métastatique. L'échoendoscopie doit être réalisée après la TDM chez les malades pour qui la chirurgie est indiquée après confirmation histologique ou pour qui une chimiothérapie est indiquée.

Le risque spécifique de l'échoendoscopie avec ponction est minime (pancréatite : 0,3 % dont la plupart sont bénignes, perforation duodénale 0,4 %) et doit être mis en balance avec le risque de pancréatectomie inappropriée (3 à 7 % dans les séries récentes, le plus souvent pour pancréatite auto-immune). (NP3)

Il faut pour obtenir une bonne valeur diagnostique de la biopsie (sensibilité 85 % à 95 %) procéder à 3-4 prélèvements si l'aiguille est une FNA, 2-3 si c'est une FNB. (NP2)

L'échoendoscopie + FNA (cytologie) ou FNB (biopsie) peuvent être réalisées dans la même session que le traitement palliatif par CPRE et stenting biliaire avec de nombreux avantages pour le patient (meilleure précision de l'évaluation par échoendoscopie si stent non encore mis en place et choix plus pertinent du type de stent) et sans augmentation du taux de complications. (NP2)

### 5.6.3. RECOMMANDATIONS

Il est recommandé de réaliser une échoendoscopie associée à une biopsie :

- En cas de lésion de nature douteuse en TDM+IRM, même si elle semble résécable, afin de limiter le risque de pancréatectomie inappropriée. (Grade B)
- En cas de lésion évocatrice de cancer, non accessible à une exérèse d'emblée (tumeur borderline ou localement avancée) et non métastatique, si un traitement d'induction ou palliatif est décidé en RCP. (Grade A)
- En cas de lésion évocatrice de cancer et accessible à une exérèse d'emblée si un traitement néoadjuvant (essai thérapeutique) est décidé en RCP. (Grade A)
- Rarement en cas de tumeur métastatique, si les métastases ne sont pas accessibles ou si leur ponction a été un échec, avant chimiothérapie palliative. (Grade A)

Il est recommandé de réaliser l'échoendoscopie après TDM +/- IRM afin de limiter les artéfacts liés à la ponction. (avis d'experts)

Il est recommandé de donner le résultat de l'échoendoscopie en suivant un compte rendu standardisé. (avis d'experts)

L'utilisation de l'échoendoscopie (EUS) de contraste est recommandée en cas de difficultés diagnostiques avec l'échoendoscopie sans contraste ou de repérage de la lésion à biopsier. (avis d'experts) Pour obtenir une preuve histologique, un nombre maximum de 3 tentatives de biopsies est recommandé. (avis d'experts)

## 5.7. Question 14 : Quelles sont les indications de la biopsie et le site à biopsier ?

### 5.7.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Le seul traitement curatif de l'adénocarcinome pancréatique localisé est la chirurgie d'exérèse avec marges carcinologiques saines. La problématique des biopsies dans l'adénocarcinome pancréatique – céphalique notamment – est liée à deux particularités de ce cancer digestif, que sont la gravité de cette maladie cancéreuse et la lourdeur de son traitement curatif chirurgical. En effet, la morbi-mortalité et les séquelles importantes d'une résection pancréatique (céphalique) ne permettent pas de proposer cette solution thérapeutique sans une quasi-certitude diagnostique. D'un autre côté, toute errance diagnostique préopératoire source de perte de temps augmente le délai entre la découverte clinique de la maladie et son traitement et aggrave le pronostic (NP3) [GOBBI2013].

#### Existe-t-il une technique non-invasive de diagnostic dans l'adénocarcinome pancréatique ?

Les outils diagnostiques non invasifs de référence dans l'adénocarcinome pancréatique sont les examens d'imagerie en coupe TDM et IRM. Dans une revue récente et exhaustive de la littérature (NP1) [KAMISAWA2016], les performances diagnostiques de la TDM étaient d'environ 90 %, avec une sensibilité globale non inférieure à celle de l'IRM. Du fait de sa disponibilité rapide, la TDM est donc l'examen d'imagerie de première intention dans l'adénocarcinome pancréatique, et validé par les dernières recommandations internationales ([ZINS2018], [KHORANA2017], [SEUFFERLEIN2012] (NP3)). Il est important de noter que, pour obtenir de telles performances diagnostiques, la TDM doit être réalisée selon une technique optimisée incluant des acquisitions multiphasiques après injection de produit de contraste avec des phases artérielles, portales et tardives, complétées par des reconstructions multiplanaires afin d'optimiser l'évaluation du staging et de l'extension vasculaire (NP3) [ZINS2018]. Cette exploration doit idéalement être réalisée avant la mise en place de tout matériel prothétique biliaire afin de ne pas pénaliser la sensibilité pour le diagnostic et l'évaluation de la résecabilité. La TEP-TDM n'est pas l'examen non invasif de référence dans le diagnostic positif d'adénocarcinome pancréatique du fait notamment d'un nombre important de faux-positifs et de faux négatifs dans les diagnostics différentiels que sont la pancréatite chronique, la pancréatite auto-immune et la recherche de composants néoplasiques au sein des TIPMP (NP3) [RIJKERS2014].

Ainsi la mise en évidence à la TDM d'un syndrome de masse tissulaire pancréatique hypodense, prenant le contraste à la phase tardive et avec dilatation canalaire d'amont (double dilatation canalaire biliaire et pancréatique dans les tumeurs de la tête du pancréas, simple dilatation canalaire pancréatique dans les tumeurs de la queue) pose le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique avec une sensibilité et une spécificité de 75 %.(NP4) [TEN-BERGE2015]

#### En cas de tumeur pancréatique d'emblée résecable, le diagnostic positif en imagerie suffit-il ?

L'adénocarcinome pancréatique en imagerie TDM et IRM est un syndrome de masse tumorale sans composante kystique. Toute lésion pancréatique kystique nécessite donc des explorations complémentaires (cytoponction, biopsie) et n'entre pas dans ce cadre nosologique. Parmi les autres tumeurs solides non kystiques, le diagnostic différentiel se pose avec les autres tumeurs solides malignes (tumeurs neuroendocrines et métastases pancréatiques d'autres tumeurs solides) et/ou les tumeurs bénignes pancréatiques (nodules fibreux dans les pancréatites), représentant respectivement 10 à 15 % et 6 % des autres tumeurs solides pancréatiques ([BIRNBAUM2017], [GAGOVIC2012], [GERRITSEN2014] (NP3)- [KRISHNA2011] (NP4)). Le risque d'opérer à tort un malade présentant une tumeur maligne pancréatique non adénocarcinomeuse est d'environ 15 %, en sachant toutefois que la résection chirurgicale est souvent le traitement de référence dans les deux indications principales que sont les tumeurs neuroendocrines pancréatiques non métastatiques ([FALCONI2016] (NP1)) et les métastases pancréatiques localisées de cancer du rein ([TANIS2009] (NP3)). Le risque principal est donc d'opérer à tort un malade présentant une tumeur non chirurgicale (bénigne) du pancréas, et s'élève à 6 % ou 7 % ([BIRNBAUM2017], [GERRITSEN2014] (NP3)). À l'inverse, il faut noter que le risque de ne pas opérer des malades ayant un cancer du pancréas non vu en imagerie en coupes est probablement extrêmement faible (très < 6 %) mais n'a pas été chiffré dans la littérature. La prise en compte de critères clinico-biologiques préopératoires peut améliorer les performances diagnostiques de l'imagerie ou orienter les malades vers une biopsie en cas de doute diagnostique. Une étude rétrospective de 1 333 malades atteints d'une ou plusieurs tumeurs pancréatiques malignes a montré que les patients présentant un adénocarcinome pancréatique étaient plus âgés (OR 4,42 ; 95 % CI, 2,1-9,5 ; p < 0,001), avaient plus souvent

une perte de poids élevée (OR 3,0 ; 95 % CI, 1,6-5,4 ; p < 0,001), une hyperbilirubinémie (OR 3,7 ; 95 % CI, 1,8-7,5 ; p < 0,001), un CA19-9 élevé (OR 6,5 ; 95 % CI, 2,7-15,4 ; p < 0,001), un envahissement artériel (OR 6,5 ; 95 % CI, 2,7-15,4 ; p < 0,001) et une dilatation du canal pancréatique d'amont (OR 3,3 ; 95 % CI, 1,8-5,9 ; p < 0,001) (NP3) [KRISHNA2015A]. Une autre étude rétrospective de 344 malades a montré que le mode de présentation clinique des malades ayant une tumeur solide bénigne du pancréas était plus souvent des douleurs (56 vs 38 %, p = 0,004) mais moins souvent un ictère (60 vs 80 %, p < 0,01), une masse pancréatique (13 vs 54 %, p < 0,001) ou une double dilatation canalaire en TDM (21 vs 47 %, p < 0,001) (NP3) [GERRITSEN2014].

Le groupe de travail considère que la co-existence d'un syndrome de masse non kystique du pancréas avec une majorité de critères de malignité tels que définis ci-dessus suffit pour porter le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique, et autorise la résection chirurgicale lorsque la lésion est localisée et d'emblée résécable. En revanche, l'absence de critères clinico-biologiques discriminants et d'imagerie en coupe préopératoire typique imposent une biopsie de principe.

### **Dans quels cas faut-il obtenir une preuve histologique d'adénocarcinome pancréatique ?**

Le groupe de travail considère que les patients d'emblée opérables ayant une tumeur pancréatique fortement évocatrice d'adénocarcinome pancréatique et résécables peuvent être opérés d'emblée avec un faible risque de résection inappropriée (cf. ci-dessus) au vu de l'examen histologique définitif. Cette décision doit être prise au cours d'une RCP avec présentation du patient, de sa TDM et de son IRM.

S'il n'y a pas de chirurgie envisageable du fait de comorbidités définitivement rédhibitoires ou tumeur non résécable d'emblée, une chimiothérapie doit être administrée en première intention. Il peut s'agir soit d'une chimiothérapie néoadjuvante/d'induction (tumeur borderline, tumeur localement avancée, chirurgie différée du fait de troubles métaboliques, de troubles nutritionnels ou de comorbidités nécessitant un bilan préopératoire prolongé), soit d'une chimiothérapie palliative (tumeurs métastatiques, patients inopérables). Chez ces malades, une histologie tumorale est impérative avant de commencer le traitement et nécessite une biopsie de la tumeur primitive et/ou du (des) site(s) métastatique(s).

### **Lorsqu'une biopsie est nécessaire, quelle cible doit être privilégiée ?**

En cas d'adénocarcinome localisé au pancréas (d'emblée résécable, borderline ou localement avancé), la biopsie tumorale pancréatique doit être effectuée par EUS à l'aiguille fine. En effet, cette technique a montré un rendement diagnostique > 90 % dans une étude prospective française multicentrique de 80 patients avec une sensibilité, une spécificité et une valeur prédictive positive > 90 %, voire proches de 100 % lorsque le matériel biopsique est en quantité suffisante (NP1) [VANBIERVLIEET2014]. Le taux de faux négatifs dans cette étude était de 5 %. L'EEH avec échographie de contraste augmente encore les performances de l'EEH standard car elle permet de repérer les zones hypo- et hyper-vasculaires, et d'éviter ainsi la biopsie de nodules de fibrose ou de zones de nécrose (NP1) [SUGIMOTO2015]. La biopsie pancréatique percutanée écho- ou scannoguidée a un rendement équivalent à celui de l'EEH standard, et peut être réalisé sous anesthésie locale (NP3) [MATSUBARA2008]. Son utilisation doit cependant être évitée chez les malades non métastatiques du fait d'un risque de dissémination péritonéale très supérieur à celui de l'EEH, jusqu'à 16 % dans certaines séries (NP3) [MICAMES2003].

Pour les adénocarcinomes pancréatiques avec métastases ganglionnaires N2/M+ (interaortico-caves) ou viscérales (hépatiques, pulmonaires ou péritonéales), une seule étude a comparé le rendement diagnostique de la biopsie des métastases à celui de la tumeur primitive. Il s'agissait d'une étude rétrospective sur 272 biopsies pancréatiques percutanées et 112 biopsies de métastases hépatiques d'adénocarcinome pancréatique. Cette étude a montré pour les biopsies pancréatiques et hépatiques une sensibilité et une précision diagnostique de 92 % et 92 %, vs 97 % et 97 %, respectivement. Les morbidités respectives des deux gestes étaient de 21 % et 25 % respectivement avec deux fois moins de fièvre après biopsie pancréatique (4 % vs 11 %) mais celle-ci était significativement plus fréquente chez les malades ictériques (NP3) [MATSUBARA2008]. Ces résultats n'étaient pas en intention de traiter (la faisabilité de la biopsie pancréatique percutanée n'était pas évaluée) ce qui limite la portée de cette étude. Aucun malade n'a présenté de complications sérieuses, au contraire des 80 malades de la série française multicentrique, dans laquelle il y avait des complications sérieuses immédiates dans 2 cas (1 hématomène et 1 pneumopathie) et retardées dans 6 cas (5 cholangites, 1 hématomène) (NP1) [VANBIERVLIEET2014]. À noter cependant que la présence d'une ascite significative est une contre-indication à la biopsie percutanée du fait du risque d'hémorragie secondaire. En dehors de ce cas particulier, il faut proposer la biopsie à l'aiguille fine des lésions hépatiques (dont la

faisabilité est très élevée) si besoin après traitement de l'ictère et/ou d'une éventuelle angiocholite. (NP1) [VANBIERVLIE2014]

Aucune étude n'a rapporté de série sur le rendement et les complications de la biopsie percutanée des autres sites métastatiques classiques du cancer du pancréas que sont le péritoine, les poumons et les adénopathies à distance de la tumeur. En revanche, l'EUS avec élastométrie est un outil de repérage des adénopathies non seulement péri-pancréatiques mais également inter-aortocaves, et peut permettre leur biopsie avec, dans une série française, une sensibilité et une spécificité de respectivement 91,8 % et 82,5 % (NP3) [GIOVANNINI2009].

D'après le groupe de travail, dans le cadre d'une biopsie pour chimiothérapie palliative, la biopsie percutanée d'éventuels autres sites métastatiques doit être préférée de par l'accès plus rapide, la mise en œuvre plus simple et l'obtention de la certitude de maladie métastatique.

### 5.7.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

En cas de tumeur résécable, le diagnostic d'ADCP peut être porté avec une précision d'environ 95 % si les données cliniques et d'imagerie en coupes (TDM et IRM) sont typiques. Une résection d'emblée est possible mais il existe, en l'absence de confirmation histologique du cancer, un risque de pancréatectomie inappropriée (inutile) d'environ 5 %. (NP3)

Une tumeur non résécable d'emblée et non métastatique doit être l'objet d'une biopsie pancréatique sous EUS dont la précision diagnostique est de 85 % à 95 %. (NP3)

En cas de métastase hépatique, la biopsie des métastases est plus simple et a une meilleure valeur diagnostique (> 95 %) que la biopsie pancréatique. De plus, elle permet d'obtenir la preuve du caractère métastatique de la maladie. (NP4)

Il n'existe pas de données solides permettant d'apprécier la précision diagnostique de la biopsie des autres sites métastatique (péritoine, poumons et adénopathies à distance).

### 5.7.3. RECOMMANDATIONS

En cas d'adénocarcinome pancréatique résécable d'emblée et de diagnostic typique en imagerie en coupes chez un malade opérable, il n'est pas recommandé d'effectuer une biopsie de la tumeur primitive, sauf si un traitement néoadjuvant est retenu. (Grade C)

En cas d'imagerie typique d'adénocarcinome pancréatique, mais nécessitant un traitement par chimiothérapie première ou exclusive, il est recommandé de réaliser une biopsie préthérapeutique (Grade A) :

- s'il s'agit d'une tumeur pancréatique non métastatique, il est recommandé de réaliser une biopsie pancréatique sous échocendoscopie (Grade A). La biopsie pancréatique percutanée n'est pas recommandée dans ce cas (Grade C).
- s'il s'agit d'une tumeur pancréatique métastatique, il est recommandé de réaliser une biopsie sous anesthésie locale du site métastatique d'accès le plus facile (Grade C). La biopsie sous échocendoscopie doit être réservée aux échecs de la biopsie percutanée des métastases (Grade C). La biopsie pancréatique percutanée est une alternative possible en dernier recours. (Grade C)

## 5.8. Question 15 : Comment doit-être traité un prélèvement histo/cytologique ? Résultats et performance ?

### 5.8.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 1. En salle d'endoscopie

Les prélèvements réalisés avec une aiguille FNB doivent être placés dans du formol en vue d'un traitement standard des biopsies : inclusion en paraffine, coupes, coloration et éventuel immuno-marquage. Les prélèvements réalisés avec une aiguille FNA doivent comporter une partie dans le formol de manière identique. Les étalements sur lames sont insuffisants.

#### 2. Au laboratoire d'anapathologie

##### Diagnostic préopératoire des masses pancréatiques

La ponction à l'aiguille fine sous échographie (EUS-FNA) est la technique de référence pour le diagnostic préopératoire des masses pancréatiques. La méta-analyse de Banafea et coll., regroupant 20 études et 2 761 patients, montrait une sensibilité de 90,8 % (IC 95 % - 89,4–92 %) et une spécificité de 96,5 % (IC 95 %, 94,8–97,7 %). Les facteurs connus affectant les performances diagnostiques telles l'expérience de l'opérateur, la taille de l'aiguille, la topographie et la taille de la lésion étaient discutés par les auteurs qui rappelaient la nécessité de stratifier tous ces critères dans les futures études. [BANAFEA2016] (NP1)

Les possibilités de prise en charge technique des produits de cyto-ponction sont nombreuses :

- Étalement direct : le produit d'aspiration est délicatement déposé sur une lame et séché à l'air ou fixé à l'aide d'un fixateur alcoolique. La technique est délicate et nécessite un opérateur entraîné, un frottis mal préparé étant souvent ininterprétable.
- Cytologie en phase liquide (« monocouche ») dont les 2 plus courantes sont ThinPrep - Cytolyt (Hologic Inc) et SurePath - Cytorich (Becton-Dickinson). Le conditionnement du prélèvement est grandement facilité. Ces fixateurs à base d'alcool réduisent les éléments de fond (sang, inflammation) mais également la mucine extra-cellulaire, ce qui complique l'interprétation morphologique.
- Fragments biopsiques : si leur taille est suffisante pour être manipulée sans les dégrader, elles font l'objet d'une inclusion en paraffine selon la technique de routine histologique.
- CytoBloc : consiste à amalgamer les cellules présentes dans un milieu liquide selon des procédés variables (gélose, agarose...) et à l'inclure en paraffine comme une biopsie.

Weynand et coll. ont montré une amélioration des performances diagnostiques entre une première période où la prise en charge des produits de EUS-FNA était basée sur des étalements sur lame et des biopsies incluses en paraffine et la seconde utilisant la cytologie en phase liquide avec cyto blocs [WEYNAND2013] (NP2). Cette étude est rétrospective et faite sur 2 périodes consécutives mais des expériences similaires ont été rapportées. [DUSCKOVA2016] (NP3)

Des techniques complémentaires ont été proposées pour améliorer les performances diagnostiques des EUS-FNA :

- ROSE (Rapid On Site ÉVALUATION) : ÉVALUATION extemporanée par cytologie des produits de ponction. Les premières études ont montré que la cytologie extemporanée diminuait le taux d'échantillonnage inadéquat jusqu'à 18 %, augmentait le rendement diagnostique jusqu'à 40 %, diminuait le nombre de biopsies à réaliser lors de l'endoscopie. Néanmoins, les méta-analyses de Wani et de Kong (1 299 patients) ne démontrent pas d'apport significatif de l'examen extemporané ([WANI2014], [KONG2016], (NP2)). Des expériences de télépathologie appliquée à la technique ROSE ont été menées avec succès. [KHURANA2012] (NP2)
- Immunohistochimie : De très nombreux travaux proposant des marqueurs immunohistochimiques augmentant la sensibilité diagnostique des EUS-FNA sont publiés. La plupart sont des études rétrospectives, sur un nombre limité de cas, dont le niveau de preuve est faible. Des études plus récentes ont proposé l'utilisation d'un panel d'anticorps, avec une amélioration de la sensibilité et de la spécificité des prélèvements mais la disponibilité inconstante des anticorps limitent la diffusion de cette technique. [FURUHATA2017] (NP4)

- Biologie moléculaire : Le marqueur le plus étudié est K-ras. Sa valeur diagnostique fait l'objet de plusieurs méta-analyses dont celle de Fuccio et coll, ayant totalisé 931 patients issus de 8 études prospectives. La sensibilité diagnostique des EUS-FNA seules était de 80,6 % et la spécificité de 97 %. La sensibilité et la spécificité pour l'analyse du gène K-ras étaient de 76,8 % et de 93,3 %, respectivement. En combinant les 2 techniques, la sensibilité et la spécificité atteignaient 88,7 % et 92 %. Les tests de mutation K-ras appliqués aux cas non concluants de EUS-FNA réduisaient le taux de faux négatifs de 55,6 %, avec toutefois un taux de faux positifs de 10,7 % [FUCCIO2013] (NP2). Brand et coll. ont décrit une signature basée sur les miARN (MIR24, MIR130B, MIR135B, MIR148A et MIR196) validée sur une cohorte prospective. La sensibilité diagnostique augmente de 78,8 % sur diagnostic cytologique seul (IC 95 % = 72,2 % - 84,5 %) à 90,8 % en combinaison avec l'analyse de miARN (IC 95 % = 85,6 % - 94,5 %). Les résultats des tests de cytologie et de miARN combinés permettaient d'atteindre des valeurs prédictives positives supérieures à 99 % (IC 95 % = 96 % à 100 %). [BRAND2014](NP3)

### 5.8.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

La ponction à l'aiguille fine sous échographie (échographie-FNA) est la technique de référence pour le diagnostic préopératoire des masses solides pancréatiques avec une sensibilité d'environ 90 % et une spécificité d'environ 96 %.(NP3)

Les performances diagnostiques de l'échographie-FNA sont améliorées par l'utilisation de la cytologie en phase liquide avec cytoblocs comparativement à des étalements sur lame et des biopsies incluses en paraffine. (NP4)

L'évaluation extemporanée par cytologie des produits de ponction n'améliore pas la précision diagnostique de la ponction.(NP3)

### 5.8.3. RECOMMANDATIONS

Pour le traitement des échographies-FNA (EUS-FNA), les techniques hybrides permettant une approche cytologique (monocouche ou cytobloc) et histologique sont recommandées. (Grade C)

L'évaluation extemporanée des produits de ponction (ROSE) n'est pas recommandée du fait des problèmes organisationnels générés, de son bénéfice diagnostique limité et de son coût. (Grade C)

L'immunohistochimie n'est pas recommandée en routine du fait de la faible amélioration du diagnostic positif des adénocarcinomes pancréatiques qu'elle procure. (Grade C)

## 5.9. Question 16 : Que faire en cas de biopsie sous échographie négative ?

### 5.9.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

La sensibilité de l'EUS + FNA est très dépendante de l'opérateur, de la technique de prélèvement (cf. supra), de l'anatomopathologiste, de la taille et de la localisation de la tumeur, du nombre de prélèvements (passages) par session, de la taille de l'aiguille, mais surtout du type d'aiguille utilisé FNA ou FNB, et de l'obtention de plusieurs prélèvements non sanglants [BANAFE2016, BAGHBANIAN2012, POLKOWSKI2017] (NP2). La localisation la plus difficile associée au taux d'échec le plus élevé est la partie basse de la tête et l'uncus. Le rôle de l'expérience et du type d'aiguille est souligné par la méta-analyse de [BANAFE2016] (NP2) dans laquelle les études ayant une sensibilité < 0,9 étaient les plus anciennes.

En cas de biopsie négative et de forte suspicion clinique d'absence de cancer, l'utilisation de l'élastographie apporte un argument supplémentaire pour ne pas refaire de ponction. L'association EUS + FNB et élastographie permet une VPN de 83,3 % [KONGKAM2015, IGLESIASGARCIA2009, ITOKAWA2011] (NP2).

Le groupe de travail considère que la décision de refaire une deuxième biopsie dépend du contexte et doit être validée en RCP dans un délai court. Le but de cette nouvelle présentation est de limiter le nombre de pancréatectomies abusives (ou inappropriées) pour lésion bénigne (pancréatite auto-immune...), qui peut être chiffré [BIRNBAUM2017] (NP3), mais aussi le nombre de cancers non diagnostiqués dans un délai « utile » en vue d'un traitement curatif mais cet item n'a, à la connaissance du groupe de travail, pas été étudié dans la littérature. Ainsi, lors de cette nouvelle présentation, trois situations sont possibles.

- En cas de forte suspicion (terrain, clinique, biologie avec le dosage de CA 19-9, sémiologie en TDM) pour une lésion résécable d'emblée, la décision d'une pancréatectomie peut être prise si l'IRM hépatique ne montre pas de lésion secondaire ;
- En cas de tumeur borderline ou localement avancée, la confirmation histologique est indispensable pour autoriser un traitement d'induction ; l'abord endoscopique doit être privilégié. L'abord percutané et l'abord chirurgical doivent être exceptionnels et réservés aux échecs répétés ou à l'impossibilité de l'abord endoscopique (montages chirurgicaux) ;
- En cas de doute diagnostique (lésion non tumorale ou tumeur d'une autre nature mais résécable), la décision doit être prise au cas par cas en fonction du terrain, des diagnostics différentiels éventuels et du type de chirurgie (exérèse céphalique versus autre) à éventuellement envisager.

### 5.9.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

En cas de biopsie sous échographie négative, l'analyse de l'ensemble des données en RCP est nécessaire (NP4). Si obtenir la preuve du cancer est important (doute diagnostique, traitement néoadjuvant ou d'induction, traitement palliatif d'une tumeur localement avancée), une deuxième biopsie est indiquée et doit être réalisée dans les conditions techniques (opérateur expérimenté, guidage après injection de contraste ou élastométrie, type d'aiguille [FNB plutôt que FNA], pathologiste expérimenté) permettant d'optimiser l'obtention de la preuve du cancer (NP3).

### 5.9.3. RECOMMANDATIONS

La décision de refaire une ponction dépend du contexte et doit être prise en RCP :

- la décision de ne pas réaliser de nouvelle tentative doit être validée en RCP (Grade C) ;
- en cas de doute diagnostique entre une tumeur et une lésion bénigne ne nécessitant pas de chirurgie, il est recommandé de refaire une nouvelle tentative (Grade C) ;
- en cas de première tentative négative avec une aiguille de type FNA ou dans une localisation difficile (partie antérieure de la tête ou *uncus*) chez un malade pouvant bénéficier d'un traitement efficace, il est recommandé de refaire une nouvelle tentative avec une aiguille tranchante de type FNB, en réalisant 3 passages, si possible par un opérateur plus expérimenté et en utilisant les techniques optimisant les résultats (fanning, slow pull, guidage par contraste ou élastométrie) jusqu'à obtention d'un prélèvement tissulaire macroscopiquement de qualité (Grade B).

## 5.10. Question 17 : Quels sont les diagnostics différentiels bénins ou malins ? Quand les suspecter, comment les confirmer ? Quelle est la place de la TEP dans le diagnostic différentiel ?

### 5.10.1.SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

#### A. Quels sont les diagnostics différentiels bénins ou malins ? Quand les suspecter, comment les confirmer ?

Les diagnostics différentiels les plus fréquents sont :

- La pancréatite auto-immune (PAI). Il s'agit du diagnostic différentiel le plus difficile dans sa forme focale (pseudo-tumorale). Il faudra l'évoquer en cas de malade trop jeune pour le diagnostic de cancer, avec trop peu d'altération de l'état général, dans un contexte de maladies auto-immunes et avec des images évocatrices. En faveur du diagnostic de PAI, il faut noter : aspect d'élargissement « en saucisse » de la glande avec perte de la lobularité, une prise de contraste retardée, absence de différence de réhaussement comparée au parenchyme sain à la phase artérielle [KWON2019] et anomalies canalaire en IRM avec CPIRM. [HART2015] (NP3)
- Les tumeurs neuro-endocrines. Il faut l'évoquer face à des lésions rondes bien délimitées avec une prise de contraste plus importante et plus précoce. [FALCONI2016] (NP1)
- Les lymphomes pancréatiques qui sont parfois très difficiles à différencier des adénocarcinomes. L'abondance des adénopathies doit le faire évoquer. Le diagnostic est indispensable car il évite la chirurgie inutile et permet d'emblée un traitement par chimiothérapie. Les stents biliaires devront être extirpables. [ANAND2016] (NP4)
- Les métastases de tumeurs du rein, de mélanomes, de cancers bronchiques. L'aspect peut être très proche de celui des TNE. C'est le contexte avec l'antécédent de tumeur primitive qui permet de le suspecter. Parmi les métastases pancréatiques d'autres cancers, les localisations les plus fréquentes sont : rein (30 %), mélanome (10 %), bronchique à petites cellules (10 %). Celles-ci sont toutes hyper vascularisées et prennent le contraste au temps artériel à 20 secondes. ([AGARWAL2008], [ELHAJJ2013], [KRISHNA2015], [OLSON2013]) (NP3)

Dans tous les cas, c'est l'EUS avec ponction et analyse anatomopathologique qui redresse le diagnostic.

#### B. Quelle est la place de la TEP dans le diagnostic différentiel ?

##### Caractérisation d'une masse pancréatique

- 4 méta-analyses [WANG2013, TANG2011, RIJKERS2014, WU2012]
- 1 revue systématique [TREADWELL2016]
- Plusieurs études de cohortes pour la plupart rétrospectives

La TEP au FDG présente de bonnes valeurs de sensibilité et spécificité pour la caractérisation d'une masse pancréatique d'allure pseudo-tumorale ([FARMA2008], [HEINRICH2005], [JAHROMI2014]) (NP3)).

Dans la méta-analyse de Wang et coll., les valeurs de sensibilité et spécificité de la TEP-FDG pour le diagnostic de cancer du pancréas devant une masse pancréatique étaient égales à respectivement 91 % (95 % IC, 88-93) et 81 % (95 % IC, 75-85), sur 30 études et 1 582 patients [WANG2013] (NP2). La méta-analyse de Tang a comparé les performances de la TEP-FDG et de l'échographie endoscopique pour la caractérisation des masses pancréatiques. La TEP au FDG était la plus sensible et l'échographie endoscopique la plus spécifique pour la détection du cancer pancréatique [TANG2011] (NP2). Lorsque seules les études utilisant la TEP-TDM étaient analysées ([HEINRICH2005], [SCHICK2008], [FARMA2008], [WANG2006]) (NP3)), les valeurs de sensibilité de la TEP-FDG et de l'échographie endoscopique étaient égales à respectivement 90,1 % (95 % IC = 85,5- 93,6) et 81,2 % (95 % IC = 78,7-83,5) ; les valeurs de spécificité étaient égales à respectivement 80,1 % (95 % IC = 73,1-86) et 93,2 % (95 % IC = 91,7-94,5). Dans la méta-analyse de Rijkers et coll. [RIJKERS2014], les valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative et exactitude de la TEP-FDG pour le diagnostic de cancer du pancréas étaient respectivement égales à 90 % (95 % IC = 87-93) 76 % (95 % IC = 66-84), 89 % (95 % IC = 84-93), 78 % (95 % IC = 70-85) et 86 % (95 % IC = 82-89), lorsque seules les études ayant

utilisé la TEP-TDM étaient considérées (9 études, 526 patients suspects de cancer pancréatique) [HEINRICH2005, SCHICK2008, FARMA2008, HU2013, BELIAO2012, YAO2012, LEMKE2004, KAUHANEN2009, SANTHOSH2013] (NP3). La méta-analyse plus récente de Treadwell et coll. [TREADWELL2016] (NP3) n'a pas permis de tirer de conclusion sur les 6 études ayant comparé les performances de la TEP-FDG et de la TDM pour la caractérisation des lésions pancréatiques [KAUHANEN2009, LEMKE2004], la stadification ganglionnaire [LEMKE2004] et métastatique [KAUHANEN2009, FARMA2008] de l'adénocarcinome pancréatique. Les valeurs de sensibilité et spécificité des deux modalités d'imagerie ne présentaient pas de différence statistiquement significative, mais les résultats des études étaient globalement hétérogènes dans cette méta-analyse.

Il a été montré que la sensibilité et la précision de la TEP au FDG sont meilleures dans ce contexte, chez des patients normo-glycémiques plutôt qu'hyperglycémiques au moment de l'injection du FDG ([JAHROMI2014], [CHUNG2015] (NP3)). Dans l'étude de Zimny et coll., lorsque seuls les 72 patients normoglycémiques au moment de l'injection du FDG étaient considérés, les valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative de la TEP au FDG pour le diagnostic de cancer du pancréas, étaient égales à 98 %, 84 %, 96 % et 93 % [ZIMNY1997] (NP3). Dans l'étude de Jahromi et coll., les performances de la TEP au FDG pour la caractérisation de lésions pancréatiques étaient supérieures chez les patients ayant une glycémie inférieure à 126 mg/dL par rapport à ceux ayant une glycémie comprise entre 126 et 200 mg/dL, avant l'injection du FDG. [JAHROMI2014] (NP2)

La TEP au FDG peut aider à la caractérisation des petites lésions pancréatiques de moins de 2 cm ou les lésions isodenses à la TDM ([KAWADA2015], [VANKOUWEN2005], [OKANO2011], [LEMKE2004] (NP3)).

Des résultats faussement négatifs de la TEP au FDG ont cependant été décrits dans des tumeurs mucineuses, squirrheuses ou kystiques [HIGASHI2003] (NP3). Des auteurs ont rapporté l'intérêt de réaliser une acquisition tardive, en plus de l'acquisition TEP standard, pour aider à différencier entre lésion bénigne et cancer. ([KAWADA2015], [NAKAMOTO2000] (NP3)).

### **Pancréatite chronique et cancer**

En imagerie, il est souvent difficile de détecter des plages d'adénocarcinome dans un pancréas remodelé par des lésions de pancréatite chronique. L'équipe de Imdahl et coll. a réalisé des examens TEP-FDG chez 12 patients présentant une pancréatite chronique, 3 patients présentant une pancréatite aiguë, 27 patients un adénocarcinome et 6 patients contrôles. L'histologie était disponible chez tous les patients. La SUV (standard uptake value) des masses pancréatiques était supérieure à 4,0 chez les patients présentant un adénocarcinome du pancréas, entre 3,0 et 4,0 chez les patients présentant une pancréatite chronique et moins de 3,0 chez les patients contrôles. Avec ces valeurs seuils, la sensibilité et la spécificité de la TEP-FDG pour le diagnostic d'adénocarcinome était égales à respectivement 96 % et 100 % [IMDAHL1999] (NP3). De la même façon, Van Kouwen et coll. ont comparé les résultats de la TEP-FDG dans 3 groupes de patients : un groupe de 77 patients ayant une pancréatite chronique non compliquée d'adénocarcinome (n = 77), un second groupe de 6 patients ayant une pancréatite chronique compliquée d'un adénocarcinome pancréatique et un dernier groupe de patients avec adénocarcinome pancréatique sans pancréatite chronique (n = 26). Seul dans le premier groupe de patients avec pancréatite chronique non compliquée d'adénocarcinome, la TEP-FDG ne montrait aucune captation du FDG au niveau pancréatique [VANKOUWEN2005] (NP3). Dans les études plus anciennes de Friess et coll. et Zimny et coll., les valeurs de SUV chez les patients présentant une pancréatite chronique étaient toujours inférieures à ceux des patients présentant un adénocarcinome (3,09 vs 0,87 dans l'étude de Friess et coll.), en dehors de certaines situations comme l'hémorragie ou le drainage biliaire ([FRIESS1995] [ZIMNY1997] (NP3)). L'étude prospective de Schick et coll. menée sur 46 patients présentant une lésion pancréatique solide (de plus de 10 mm) a retrouvé de très bonnes valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative de la TEP-FDG, égales à respectivement 89 %; 74 %, 83 % et 82 %, comparables à celles de l'échoendoscopie [SCHICK2008] (NP2). La méta-analyse de Wu et coll. ayant porté sur 16 études et 804 patients a retrouvé de très bonnes valeurs de sensibilité de la TEP-FDG pour la caractérisation des lésions pancréatiques, égales à 0,87 (95 % intervalle de confiance = 0,82-0,81) et des valeurs de spécificité moins élevées, égales à 0,83 (95 % intervalle de confiance = 0,71-0,91) [WU2012] (NP2). Cependant, des résultats faussement positifs de la TEP au FDG ont été décrits en cas de poussée inflammatoire de pancréatite chronique où l'accumulation du FDG peut être intense et focale ([SHREVE1998] (NP4), [LEE2009] (NP3)) ou de pancréatite infectieuse en particulier tuberculeuse. ([SANABE2002], [SANTHOSH2015] (NP3))

### **Diagnostic différentiel entre pancréatite auto-immune et cancer**

Près de 10 % des masses pancréatiques opérées sont des pancréatites pseudotumorales et, près de la moitié correspondraient à des formes focales de pancréatite auto-immune [KAJIWARA2008] (NP3). Ces formes focales constituent jusqu'à 67 % des séries de pancréatite auto-immune, avec une atteinte prédominante de la portion céphalique du pancréas [MANFREDI2008A] (NP3). Quelques études ont évalué les performances de la TEP au FDG pour le diagnostic différentiel entre pancréatite auto-immune, notamment dans sa présentation pseudotumorale et cancer. Des aspects particuliers en TEP-FDG, tel un hypermétabolisme de forme linéaire, hétérogène, diffus ou multifocal ont été décrits comme étant évocateurs de pancréatite auto-immune ([KAMISAWA2010], [LEE2009], [OZAKI2008] (NP3)). Compte tenu du contexte auto-immune, la détection d'autres lésions extrapancréatiques sur la TEP au FDG constitue un élément important du diagnostic. Une hypercaptation pan glandulaire ou multifocale du FDG associée à une captation extra-pancréatique du FDG par les glandes salivaires, des ganglions médiastinaux ou sous-diaphragmatiques peuvent permettre d'aider à orienter vers le diagnostic de pancréatite auto-immune ([LEE2009] (NP3), [MATSUBAYASHI2009], [OZAKI2008] (NP4)). Matsubayashi et coll. ont étudié en TEP-FDG, 13 patients porteurs d'une pancréatite auto-immune de type 1 avant traitement et 3 mois après corticothérapie. Dans tous les cas, une hypercaptation intense du FDG était présente dans l'ensemble de la glande et était associée à une fixation des organes extrapancréatiques dans 85 % des cas (glandes salivaires, ganglions médiastinaux, prostate, voies biliaires...). Une diminution significative de l'intensité de fixation du FDG au niveau de tous les sites atteints était notée après traitement. [MATSUBAYASHI2009] (NP4)

### **5.10.2.CONCLUSIONS DE LA LITTERATURE**

La TEP au FDG présente des performances variables pour caractériser une masse pancréatique d'allure pseudotumorale, pour établir le diagnostic différentiel entre pancréatite chronique, essentiellement auto-immune et cancer et pour rechercher un composant néoplasique au sein des tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas. Il existe de nombreux faux positifs et faux négatifs de la TEP-FDG dans ces situations. (NP3)

### **5.10.3.RECOMMANDATIONS**

La TEP-FDG n'est pas recommandée pour caractériser une lésion pancréatique ou faire un diagnostic différentiel entre pancréatite chronique ou auto-immune et adénocarcinome pancréatique. (Grade C)

## 5.11. Question 18 : Quel est l'ordre des examens le plus rationnel ?

### 5.11.1.SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

Le présent algorithme est proposé chez les patients avec forte suspicion d'adénocarcinome du pancréas. En cas d'ictère, il est donc nécessaire d'analyser la sémiologie l'accompagnant (type de douleurs si présentes, absence ou présence de fièvre ou frissons) et la biologie (syndrome inflammatoire) pour différencier un obstacle tumoral d'une lithiase de la voie biliaire principale, ceci afin de ne pas commencer les explorations par une CPRE en cas de cancer.

Compte tenu de son faible taux de détection, l'échographie n'est pas le meilleur examen en première intention pour le diagnostic positif d'adénocarcinome pancréatique [YAMAGUCHI2017] (NP4). La prise en charge en imagerie d'un patient suspect d'adénocarcinome pancréatique repose donc en priorité sur l'examen tomodensitométrique abdomino-pelvien, complété d'un TDM thoracique pour le bilan d'extension ([NCCN2018] (recommandation de Grade C), [YAMAGUCHI2017] (NP4)). L'exploration par une TDM thoraco-abdomino-pelvien doit précéder la mise en place d'un stent biliaire, même en cas d'ictère. En effet, la mise en place d'une prothèse est susceptible d'entraîner des modifications inflammatoires locorégionales, qui peuvent conclure à tort à une extension tumorale (recommandations d'experts, Grade C) [SOLOFF2018] (NP4).

L'évaluation de la résécabilité sur les données de la TDM doit être discutée en Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (Recommandations d'experts, Grade C). En l'absence de métastases hépatiques ou extra-hépatiques évidentes en TDM, cette discussion doit être suivie de la réalisation rapide d'une IRM hépatique avec injection de chélates de gadolinium, complétée par des séquences de diffusion (voir question 12, grade C), afin de détecter des lésions secondaires hépatiques méconnues par la TDM [MARION-AUDIBERT2018] (NP2).

Comme l'IRM hépatique est sensible à la présence d'artefacts de susceptibilité magnétique, en particulier liés à l'interposition aérique qui pourrait résulter de la présence d'air dans les voies biliaires après la mise en place d'un stent en situation ictérique (recommandations d'experts). [FOWLER2014] (NP4)

La stratégie de prise en charge diagnostique et thérapeutique (décision et modalités du drainage biliaire chirurgie d'emblée ou non, traitement d'induction, inclusion dans des essais thérapeutiques) doit être définie en RCP lors d'une présentation précoce, éventuellement répétée ultérieurement ([NCCN2018] - [YAMAGUCHI2017] (NP4)):

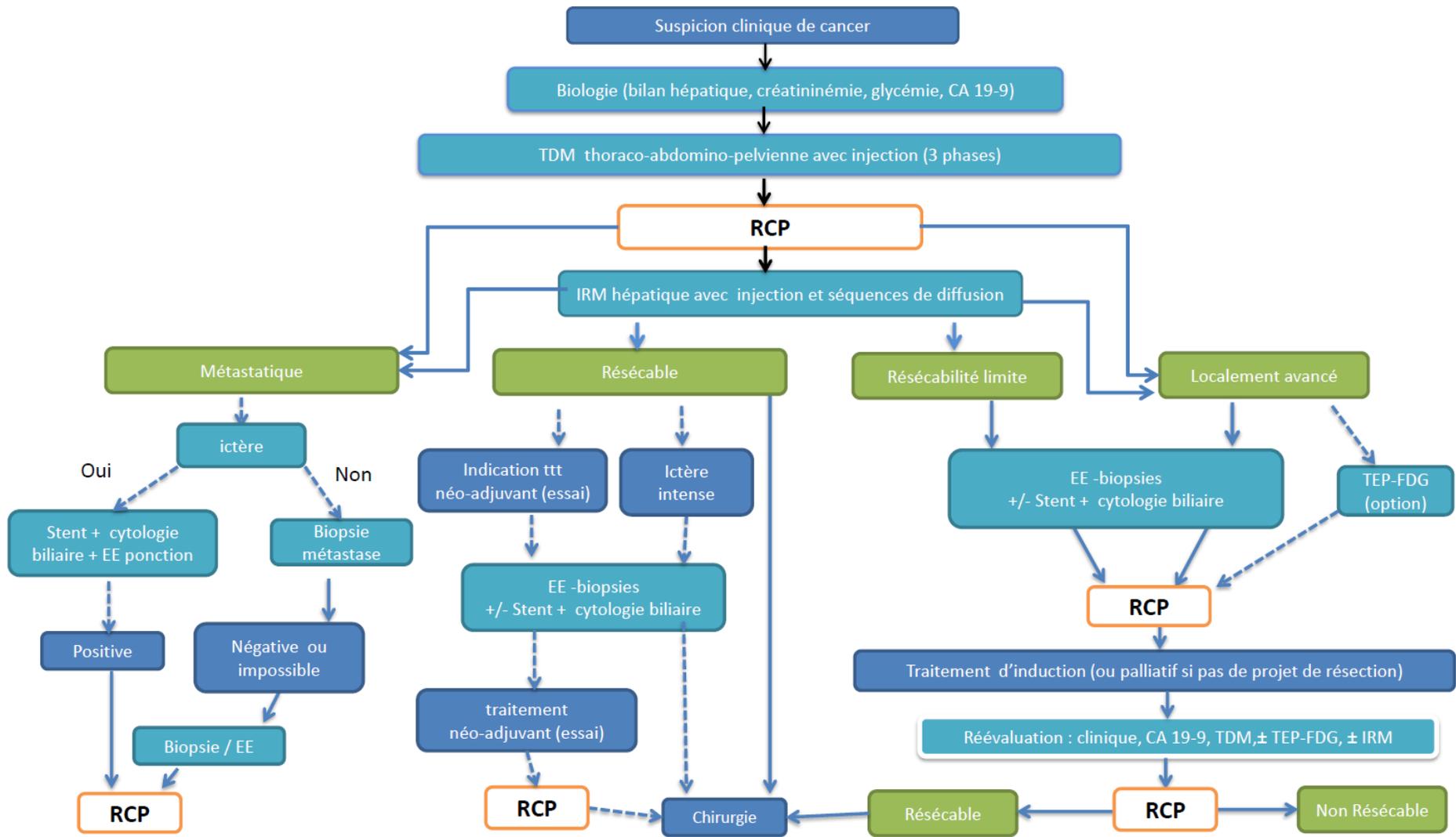
- Seuls les patients candidats à une résection d'emblée pour une tumeur ne posant pas de problèmes diagnostiques (terrain, symptômes, CA 19-9, masse tissulaire hypodense avec dilatation canalaire d'amont) peuvent être opérés sans preuve anatomopathologique après validation par la RCP.
- Sinon une documentation anatomopathologique de l'adénocarcinome du pancréas est nécessaire et repose soit sur la biopsie des lésions secondaires hépatiques (voir question afférente), sinon la cytologie biliaire (en cas d'ictère à traiter par endoprothèse biliaire) ou sur la biopsie par échoendoscopie respectivement dans les tumeurs résécables, de résécabilité limite ou localement avancées (cf. question afférente).
- À noter que la présence d'un stent biliaire ne diminue pas les performances de la biopsie par échoendoscopie de la masse pancréatique principale, comme illustré par une étude sur 170 patients pour lesquels le taux de diagnostic était de 92 % chez les patients sans stent biliaire, contre 88,5 % chez les patients avec un stent biliaire mis en place moins d'un jour avant la cytoponction. [FISHER2011] (NP4)
- La TEP-FDG n'est recommandée que dans les cancers localement avancés pour la recherche de métastase(s) extra-hépatique(s) non détectée(s) par la TDM et pour servir de référence lors de l'évaluation de la réponse tumorale au traitement d'induction (argumentaire développé dans les Q33-34).

### 5.11.2.CONCLUSIONS DE LA LITTERATURE

Selon le groupe de travail :

- les explorations permettant le diagnostic positif, le bilan d'extension et le traitement d'une tumeur suspecte d'être un ADCP doivent respecter un ordre précis dans le but :
  - de ne pas modifier la sémiologie de l'imagerie en coupes,
    - de ne pas compromettre les possibilités de diagnostic histologique quand celui-ci est nécessaire,
    - de proposer le traitement le plus approprié des symptômes obstructifs (type de prothèse biliaire),
    - de ne pas compromettre les possibilités d'exérèse.
  - Schématiquement, l'imagerie en coupes (TDM +/- IRM) doit toujours être réalisée avant les explorations endoscopiques.
  - Le schéma des explorations et des traitements doit être décidé en RCP, lors de présentations précoces et éventuellement répétées.

### 5.11.3.RECOMMANDATIONS



RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

ACHBT ► Conduites à tenir devant des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas ► THÉSAURUS

**5.12. Question 19 : Que doit-on proposer au patient dès l'annonce de la maladie pour optimiser la réalisation des traitements et sa qualité de vie ? ÉVALUATION des besoins (traitements symptomatiques, de soutien psychologique et social (Question non traitée)**

**5.12.1.SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE**

**5.12.2.CONCLUSIONS DE LA LITTERATURE**

**5.12.3.RECOMMANDATIONS**

## 5.13. Références bibliographiques

### Références question 10 :

[ALHAWARY2014] Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, Macari M, Megibow AJ, Miller FH, Mortele KJ, Merchant NB, Minter RM, Tamm EP, Sahani DV, Simeone DM. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology*. 2014Jan;270(1):248-60. doi:10.1148/radiol.13131184.

[BHOSALE2015] Bhosale P, Le O, Balachandran A, Fox P, Paulson E, Tamm E. Quantitative and Qualitative Comparison of Single-Source Dual-Energy Computed Tomography and 120-kVp Computed Tomography for the Assessment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Comput Assist Tomogr*. 2015 Nov-Dec;39(6):907-13. doi: 10.1097/RCT.0000000000000295.

[BROOK2015] Brook OR, Brook A, Vollmer CM, Kent TS, Sanchez N, Pedrosa I. Structured reporting of multiphasic CT for pancreatic cancer: potential effect on staging and surgical planning. *Radiology*. 2015 Feb;274(2):464-72. doi: 10.1148/radiol.14140206.

[DONOFRIO2013] D'Onofrio M, Crosara S, Signorini M, De Robertis R, Canestrini S, Principe F, Pozzi Mucelli R. Comparison between CT and CEUS in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. *Ultraschall Med*. 2013 Aug;34(4):377-81. doi: 10.1055/s-0032-1325324.

[GOSHIMA2006] Goshima S, Kanematsu M, Kondo H, Yokoyama R, Miyoshi T, Kato H, Tsuge Y, Shiratori Y, Hoshi H, Onozuka M, Moriyama N, Bae KT. Pancreas: optimal scan delay for contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology*. 2006 Oct;241(1):167-74.

[HIDALGO2010] Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1605-17. doi: 10.1056/NEJMra0901557.

[KAMISAWA2016] Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. [Review]. *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):73-85. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0.

[KHORANA2017] Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, Mohile SG, Mumber M, Schulick R, Shapiro M, Urba S, Zeh HJ, Katz MHG. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update.

[MA2008] Ma X, Setty B, Uppot RN, Sahani DV. Multiple-detector computed tomographic angiography of pancreatic neoplasm for presurgical planning: comparison of low- and high-concentration nonionic contrast media. *J Comput Assist Tomogr*. 2008 Jul-Aug;32(4):511-7. doi: 10.1097/RCT.0b013e318131813ffd12.

[MORAK2009] Morak MJ, Hermans JJ, Smeenk HG, Renders WM, Nuyttens JJ, Kazemier G, et al. Staging for locally advanced pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(9):963-8.

[NCCN2018] NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology : Pancreatic adenocarcinoma Version 1.2019 – November 8, 2018 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/recently\\_updated.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx)

[SEUFFERLEIN2012] Seufferlein T, Bachtel JB, Van Cutsem E, Rougier P; ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:viii33-40.

[YAMAGUCHI2017] Yamaguchi K1, Okusaka T, Shimizu K, Furuse J, Ito Y, Hanada K, Shimosegawa T, Okazaki K; Committee for

Revision of Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer of the Japan Pancreas Society. *Clinical Practice Guidelines for Pancreatic Cancer 2016 From the Japan Pancreas Society: A Synopsis*. *Pancreas*. 2017 May/June;46(5):595-604. doi: 10.1097/MPA.0000000000000816.

[WALTERS2011] Walters DM, Lapar DJ, de Lange EE, Sarti M, Stokes JB, Adams RB, et al. Pancreas-protocol imaging at a high-volume center leads to improved preoperative staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(10):2764-71.

[WHITE2008] White R, Winston C, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin W, Fong Y, et al. Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms. *J Am Coll Surg*. 2008 ;206(3):445-50.

[ZHAO2009] Zhao WY, Luo M, Sun YW, Xu Q, Chen W, Zhao G, et al. Computed tomography in diagnosing vascular invasion in pancreatic and periampullary cancers: a systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009;8(5):457-64.

[ZINS2018] Zins M, Matos C, Cassinotto C. Pancreatic Adenocarcinoma Staging in the Era of Preoperative Chemotherapy and Radiation Therapy. *Radiology*. 2018 May;287(2):374-390. doi: 10.1148/radiol.2018171670.

### Références question 11 :

[ACHARYA2017] Acharya A, Markar SR, Matar M, Ni M, Hanna GB. Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancers: Surgeon Perceptions and Cost-Benefit Trade-Off Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017 May;24(5):1165-1173. doi: 10.1245/s10434-016-5717-y.

[BALLEHANINNA2011] Ballehaninna UK, Chamberlain RS. Serum CA 19-9 as a Biomarker for Pancreatic Cancer—A Comprehensive Review. *Indian J Surg Oncol*. 2011 Jun;2(2):88-100. doi: 10.1007/s13193-011-0042-1.

[BEDI2009] Bedi MM, Gandhi MD, Jacob G, Lekha V, Venugopal A, Ramesh H. CA 19-9 to differentiate benign and malignant masses in chronic pancreatitis: is there any benefit? *Indian J Gastroenterol*. 2009 Jan-Feb;28(1):24-7. doi: 10.1007/s12664-009-0005-4.

[BERGER2008] Berger AC, Garcia M Jr, Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, Konski A, Benson AB 3rd, MacDonald J, Willett CG. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26(36):5918-22. doi: 10.1200/JCO.2008.18.6288.

[BIDARD2013] Bidard FC, Huguet F, Louvet C, Mineur L, Bouché O, Chibaudel B, Artru P, Desseigne F, Bachtel JB, Mathiot C, Pierga JY, Hammel P. Circulating tumor cells in locally advanced pancreatic adenocarcinoma: the ancillary CirCe 07 study to the LAP 07 trial. *Ann Oncol*. 2013 Aug;24(8):2057-61. doi: 10.1093/annonc/mdt176.

[BEN2015] Ben Q, An W, Wang L, Wang W, Yu L, Yuan Y. Validation of the pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of overall survival in a cohort of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*. 2015 Apr;44(3):471-7. doi: 10.1097/MPA.0000000000000271.

[BRODY2011] Brody JR, Witkiewicz AK, Yeo CJ. The past, present, and future of biomarkers: a need for molecular beacons for the clinical management of pancreatic cancer. [Review]. *Adv Surg*. 2011;45:301-21.

[CHEN2010] Chen R, Crispin DA, Pan S, Hawley S, McIntosh MW, May D, Anton-Culver H, Ziegas A, Bronner MP, Brentnall

- TA. Pilot study of blood biomarker candidates for detection of pancreatic cancer. *Pancreas*. 2010 Oct;39(7):981-8. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181d9c920.
- [DAAMEN2018] Daamen LA, Groot VP, Heerkens HD, Intven MPW, van Santvoort HC, Molenaar IQ. Systematic review on the role of serum tumor markers in the detection of recurrent pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2018 Apr;20(4):297-304. doi: 10.1016/j.hpb.2017.11.009.
- [DABRITZ2009] Däbritz J, Preston R, Hänfler J, Oettle H. Follow-up study of K-ras mutations in the plasma of patients with pancreatic cancer: correlation with clinical features and carbohydrate antigen 19-9. *Pancreas*. 2009 Jul;38(5):534-41. doi: 10.1097/MPA.0b013e31819f6376.
- [D'ENGREMONT2016] d'Engremont C, Vernerey D, Pointet AL, Simone G, Fein F, Heyd B, Koch S, Vuitton L, Kim S, Jary M, Lamfichek N, Turco C, Lakkis Z, Berger A, Bonnetain F, Taieb J, Bachellier P, Borg C. Additive value of pre-operative and one-month post-operative lymphocyte count for death-risk stratification in patients with resectable pancreatic cancer: a multicentric study. *BMC Cancer*. 2016 Oct 26;16(1):823.
- [FERRI2016] Ferri MJ, Saez M, Figueras J, Fort E, Sabat M, López-Ben S, de Llorens R, Aleixandre RN, Peracaula R. Improved Pancreatic Adenocarcinoma Diagnosis in Jaundiced and Non-Jaundiced Pancreatic Adenocarcinoma Patients through the Combination of Routine Clinical Markers Associated to Pancreatic Adenocarcinoma Pathophysiology. *PLoS One*. 2016 Jan 25;11(1):e0147214. doi: 10.1371/journal.pone.0147214.
- [FUJIOKA2007] Fujioka S, Misawa T, Okamoto T, Gocho T, Futagawa Y, Ishida Y, Yanaga K. Preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels for the evaluation of curability and resectability in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(6):539-44. Epub 2007 Nov 30.
- [GOLDSTEIN2015] Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, Scheithauer W, Siena S, Tabernero J, Teixeira L, Tortora G, Van Laethem JL, Young R, Penenberg DN, Lu B, Romano A, Von Hoff DD. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Jan 31;107(2). pii: dju413. doi: 10.1093/jnci/dju413.
- [ISAAKSON2017] Isaksson S, Jönsson P, Monsef N, Brunnström H, Bendahl PO, Jönsson M, Staaf J, Planck M. CA 19-9 and CA 125 as potential predictors of disease recurrence in resectable lung adenocarcinoma. *PLoS One*. 2017 Oct 19;12(10):e0186284. doi: 10.1371/journal.pone.0186284. eCollection 2017
- [KARACHRISTOS2005] Karachristos A, Scarneas N, Hoffman JP. CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2005 Dec;9(9):1286-92.
- [LIANG2015] Liang B, Zhong L, He Q, Wang S, Pan Z, Wang T, Zhao Y. Diagnostic Accuracy of Serum CA19-9 in Patients with Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2015 Nov 18;21:3555-63.
- [LUO2013] Luo G, Xiao Z, Long J, Liu Z, Liu L, Liu C, Xu J, Ni Q, Yu X. CA125 is superior to CA19-9 in predicting the resectability of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2013 Dec;17(12):2092-8. doi: 10.1007/s11605-013-2389-9.
- [MATTHEI2008] Maithel SK, Maloney S, Winston C, Gönen M, D'Angelica MI, Dematteo RP. Preoperative CA 19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008 Dec;15(12):3512-20. doi: 10.1245/s10434-008-0134-5. Epub 2008 Sep 10.
- [MELO2015] Melo SA, Luecke LB, Kahlert C, Fernandez AF, Gammon ST, Kaye J, LeBleu VS, Mittendorf EA, Weitz J, Rahbari N, Reissfelder C, Pilarsky C, Fraga MF, Piwnicka-Worms D, Kalluri R. Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer. *Nature*. 2015 Jul 9;523(7559):177-82. doi: 10.1038/nature14581.
- [MORINAGA2017] Morinaga T, Imai K, Yamashita YI, Yamao T, Kaida T, Nakagawa S, Hashimoto D. Multicystic biliary hamartoma with extremely elevated CA19-9: a case report. *SCAND J GASTROENTEROL*. 2017 Aug;52(8):916-919. doi: 10.1080/00365521.2017.1322140. Epub 2017 May 9.
- [MURAKAMI2018] Murakami M, Nagai Y, Tenjin A, Tanaka Y. Proposed cut-off value of CA19-9 for detecting pancreatic cancer in patients with diabetes: a case-control study. *Endocr J*. 2018 Jun 27;65(6):639-643. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0380.
- [NAKAMURA2018] Nakamura T, Asano T, Okamura K, Tsuchikawa T, Murakami S, Kurashima Y, Ebihara Y, Noji T, Nakanishi Y, Tanaka K, Shichinohe T, Hirano S. A Preoperative Prognostic Scoring System to Predict Prognosis for Resectable Pancreatic Cancer: Who Will Benefit from Upfront Surgery? *J Gastrointest Surg*. 2018 Sep 21. doi: 10.1007/s11605-018-3972-x.
- [NISENBLAT2016] Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 13;7:CD012281. doi: 10.1002/14651858.CD012281.
- [NOUTS1998] Nouts A, Lévy P, Voitot H, Bernades P. [Diagnostic value of serum Ca 19-9 antigen in chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1998 Feb;22(2):152-9.
- [PORUK2013] Poruk KE, Gay DZ, Brown K, Mulvihill JD, Boucher KM, Scaife CL, Firpo MA, Mulvihill SJ. The clinical utility of CA 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates. [Review]. *Curr Mol Med*. 2013 Mar;13(3):340-51.
- [WINGREN2012] Wingren C, Sandström A, Segersvärd R, Carlsson A, Andersson R, Löhr M, Borrebaeck CA. Identification of serum biomarker signatures associated with pancreatic cancer. *Cancer Res*. 2012 May 15;72(10):2481-90. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2883.
- [WONG2008] Wong JC, Lu DS. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. [Review]. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec;6(12):1301-8. doi: 10.1016/j.cgh.2008.09.014.
- [ZHANG2018] Zhang W, Wang L, Xin Z. Combination of serum CA19-9 and CA125 levels and contrast-enhanced ultrasound parametric data facilitates to differentiate ovarian serous carcinoma from ovarian malignant epithelial cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr;97(16):e0358. doi: 10.1097/MD.00000000000010358.

#### Références question 12 :

- [BARRAL2013] Barral M, Sebbag-Sfez D, Hoeffel C, Chaput U, Dohan A, Eveno C, Boudiaf M, Soyer P. Characterization of focal pancreatic lesions using normalized apparent diffusion coefficient at 1.5-Tesla: preliminary experience. *Diagn Interv Imaging*. 2013 Jun;94(6):619-27. doi: 10.1016/j.diii.2013.02.011. Epub 2013 Mar 29.
- [CHEN2016] Chen FM, Ni JM, Zhang ZY, Zhang L, Li B, Jiang CJ. Presurgical Evaluation of Pancreatic Cancer: A Comprehensive Imaging Comparison of CT Versus MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Mar;206(3):526-35
- [CHOI2016] Choi SY, Kim SH, Kang TW, Song KD, Park HJ, Choi YH. Differentiating Mass-Forming Autoimmune Pancreatitis From Pancreatic Ductal Adenocarcinoma on the

Basis of Contrast-Enhanced MRI and DWI Findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2016 Feb;206(2):291-300

[CHOI2016A] Choi TW, Lee JM, Kim JH, Yu MH, Han JK, Choi BI. Comparison of Multidetector CT and Gadobutrol-Enhanced MR Imaging for Evaluation of Small, Solid Pancreatic Lesions. *Korean J Radiol.* 2016 JUL-AUG;17(4):509-21. DOI: 10.3348/KJR.2016.17.4.509. Epub 2016 JUN 27.

[FUKUKURA2016] Fukukura Y, Shindo T, Hakamada H, Takumi K, Umanodan T, Nakajo M, Kamimura K, Umanodan A, Ideue J, Yoshiura T. Diffusion-weighted MR imaging of the pancreas: optimizing b-value for visualization of pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol.* 2016 Oct;26(10):3419-27.

[HEID2017] Heid I, Steiger K, Trajkovic-Arsic M<sup>3</sup>, Settles M, Eßwein MR, Erkan M, Kleeff J, Jäger C, Friess H, Haller B, Steingötter A, Schmid RM, Schwaiger M, Rummeny EJ, Esposito I, Siveke JT, Braren RF. Co-clinical Assessment of Tumor Cellularity in Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017 Mar 15;23(6):1461-1470. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2432.

[HUANG2011] Huang WC, Sheng J, Chen SY, Lu JP. Differentiation between pancreatic carcinoma and mass-forming chronic pancreatitis: usefulness of high b value diffusion-weighted imaging. *J Dig Dis.* 2011 Oct;12(5):401-8.

[KAMISAWA2010] Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, Egawa N, Hata T, Kurata M, Honda G, Tsuruta K, Suzuki M, Kamata N, Sasaki T. Differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer by diffusion-weighted MRI. *Am J Gastroenterol.* 2010 Aug;105(8):1870-5. doi: 10.1038/ajg.2010.87. Epub 2010 Mar 9.

[KIM2010] Kim JH, Park SH, Yu ES, Kim MH, Kim J, Byun JH, Lee SS, Hwang HJ, Hwang JY, Lee SS, Lee MG. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. *Radiology.* 2010 Oct;257(1):87-96. doi: 10.1148/radiol.10100015.

[KOEHLINGER2011] Koelblinger C, Ba-Ssalamah A, Goetzipper P, Puchner S, Weber M, Sahara K, Scharitzer M, Plank C, Schima W. Gadobenate dimeglumine-enhanced 3.0-T MR imaging versus multiphase 64-detector row CT: prospective evaluation in patients suspected of having pancreatic cancer. *Radiology.* 2011 Jun;259(3):757-66. doi: 10.1148/radiol.11101189. Epub 2011 Mar 24.

[LEE2008] Lee SS, Byun JH, Park BJ, Park SH, Kim N, Park B, Kim JK, Lee MG. Quantitative analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the pancreas: usefulness in characterizing solid pancreatic masses. *J Magn Reson Imaging.* 2008 Oct;28(4):928-36.

[LEE2008A] Lee SS, Byun JH, Park BJ, Park SH, Kim N, Park B, Kim JK, Lee MG. Quantitative analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the pancreas: usefulness in characterizing solid pancreatic masses. *J Magn Reson Imaging.* 2008 Oct;28(4):928-36. doi: 10.1002/jmri.21508.

[LEE2010] Lee JK, Kim AY, Kim PN, Lee MG, Ha HK. Prediction of vascular involvement and resectability by multidetector-row CT versus MR imaging with MR angiography in patients who underwent surgery for resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Radiol.* 2010 Feb;73(2):310-6. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.10.028.

[MUHI2011] Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, Sou H, Sano K, Tsukamoto T, Fatima Z, Araki T. Mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma: differential diagnosis on the basis of computed tomography

and magnetic resonance cholangiopancreatography, and diffusion-weighted imaging findings. *J Magn Reson Imaging.* 2012 Apr;35(4):827-36. doi: 10.1002/jmri.22881. Epub 2011 Nov 8.

[MUHI2012] Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, Sou H, Sano K, Tsukamoto T, Fatima Z, Araki T. Mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma: differential diagnosis on the basis of computed tomography and magnetic resonance cholangiopancreatography, and diffusion-weighted imaging findings. *J Magn Reson Imaging.* 2012 Apr;35(4):827-36. doi: 10.1002/jmri.22881.

[MURAOKA2008] N. Muraoka, H. Uematsu, H. Kimura, Y. Imamura, Y. Fujiwara, M. Murakami. Apparent diffusion coefficient in pancreatic cancer: characterization and histopathological correlations. *J Magn Reson Imaging.* 27 (2008), pp. 1302-1308

[NCCN2018] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : Pancreatic adenocarcinoma Version 1.2019 – November 8, 2018 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/recently\\_updated.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx)

[NIU2014] Niu X, Das SK, Bhetuwal A, Xiao Y, Sun F, Zeng L, Wang W, Yang H, Yang H. Value of diffusion-weighted imaging in distinguishing pancreatic carcinoma from mass-forming chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(19):3477-82

[ROSENKRANTZ2013] Rosenkrantz AB, Matza BW, Sabach A, Hajdu CH, Hindman N. Pancreatic cancer: lack of association between apparent diffusion coefficient values and adverse pathological features. *Clin Radiol.* 2013 Apr;68(4):e191-7. doi: 10.1016/j.crad.2012.11.006. [ISHIKAWA2015]

[SAKANE2015] Sakane M, Tatsumi M, Kim T, Hori M, Onishi H, Nakamoto A, Eguchi H, Nagano H, Wakasa K, Hatazawa J, Tomiyama N. Correlation between apparent diffusion coefficients on diffusion-weighted MRI and standardized uptake value on FDG-PET/CT in pancreatic adenocarcinoma. *Acta Radiol.* 2015 Sep;56(9):1034-41. doi: 10.1177/0284185114549825. Epub 2014 Sep 29.

[SHIN2013] Shin JU, Lee JK, Kim KM, Lee KH, Lee KT, Kim YK, Lim JH, Jang KT. The differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer using imaging findings. *Hepatogastroenterology.* 2013 Jul-Aug;60(125):1174-81

[SHINDO2016] Shindo T, Fukukura Y, Umanodan T, Takumi K, Hakamada H, Nakajo M, Umanodan A, Ideue J, Kamimura K, Yoshiura T. Histogram Analysis of Apparent Diffusion Coefficient in Differentiating Pancreatic Adenocarcinoma and Neuroendocrine Tumor. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jan;95(4):e2574. doi: 10.1097/MD.0000000000002574

[TAKAKURA2011] Takakura K, Sumiyama K, Munakata K, Ashida H, Arihiro S, Kakutani H, Tajiri H. Clinical usefulness of diffusion-weighted MR imaging for detection of pancreatic cancer: comparison with enhanced multidetector-row CT. *Abdom Imaging.* 2011 Aug;36(4):457-62.

[TANAKA2017] Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, Salvia R, Shimizu Y, Tada M, Wolfgang CL. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol.* 2017 Sep - Oct;17(5):738-753. doi: 10.1016/j.pan.2017.07.007. Epub 2017 Jul 13. Review.

[WU2012] Wu LM, Hu JN, Hua J, Liu MJ, Chen J, Xu JR. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging compared with fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for pancreatic malignancy:

## RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

ACHBT ► Conduites à tenir devant des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas ► THÉSARUS

a meta-analysis using a hierarchical regression model. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jun;27(6):1027-35.

[WU2012A] Wu LM, Xu JR, Hua J, Gu HY, Zhang XF, Lu Q, Hu JN. Value of diffusion-weighted imaging for the discrimination of pancreatic lesions: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Feb;24(2):134-42. doi: 10.1097/MEG.0b013e3182834eff37

[XIE2015] Xie P, Liu K, Peng W, Zhou Z. The Correlation Between Diffusion-Weighted Imaging at 3.0-T Magnetic Resonance Imaging and Histopathology for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Comput Assist Tomogr*. 2015 Sep-Oct;39(5):697-701. doi: 10.1097/RCT.0000000000000274.

#### Références question 13 :

[ABE2015] Abe Y, Kawakami H, Oba K, Hayashi T, Yasuda I, Mukai T, Isayama H, Ishiwatari H, Doi S, Nakashima M, Yamamoto N, Kuwatani M, Mitsuhashi T, Hasegawa T, Hirose Y, Yamada T<sup>1</sup>, Tanaka M, Sakamoto N; Japan EUS-FNA Stylet Study Group. Effect of a stylet on a histological specimen in EUS-guided fine-needle tissue acquisition by using 22-gauge needles: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2015 Nov;82(5):837-844.e1. doi: 10.1016/j.gie.2015.03.1898

[ASLANIAN2011] Aslanian HR, Estrada JD, Rossi F, Dziura J, Jamidar PA, Siddiqui UD. Endoscopic ultrasound and endoscopic retrograde cholangiopancreatography for obstructing pancreas head masses: combined or separate procedures? *J Clin Gastroenterol*. 2011 Sep;45(8):711-3. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182045923.

[BANAFE2016] Banafea O, Mghanga FP, Zhao J, Zhao R, Zhu L. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for histological diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *BMC Gastroenterol*. 2016 Aug 31;16:108. doi: 10.1186/s12876-016-0519-z.

[BANG2016] Bang JY, Hawes R, Varadarajulu S. A meta-analysis comparing ProCore and standard fine-needle aspiration needles for endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition. [Review]. *Endoscopy*. 2016 Apr;48(4):339-49. doi: 10.1055/s-0034-1393354.

[BIRNBAUM2017] Birnbaum DJ, Gaujoux S, Berbis J, Dokmak S, Hammel P, Vullierme MP, et al. Surgery for pancreatic neoplasms: How accurate are our surgical indications? *Surgery*. 2017;162(1):112-119.

[CAMUS2012] Camus M<sup>1</sup>, Trouilloud I, Villacis AL, Mangialavori L, Duchmann JC, Gaudric M, Roseau G, Terris B, Mitry E, Chaussade S, Prat F. Effectiveness of combined endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and stenting in patients with suspected pancreatic cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Nov;24(11):1281-7

[CERMARK2012] Cermak TS, Wang B, DeBrito P, Carroll J, Haddad N, Sidawy MK. Does on-site adequacy evaluation reduce the nondiagnostic rate in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic lesions? *Cancer Cytopathol*. 2012 Oct 25;120(5):319-25. doi: 10.1002/cncy.21201.

[CHEN2013] Chen G, Liu S, Zhao Y, Dai M, Zhang T. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pancreatol*. 2013 May-Jun;13(3):298-304. doi: 10.1016/j.pan.2013.01.013.

[DUSKOVA2017] Dušková J, Krechler T, Dvořák M. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of pancreatic lesions. An 8-year analysis of single institution material focusing

on efficacy and learning progress. *Cytopathology*. 2017 Apr;28(2):109-115. doi: 10.1111/cyt.12375.

[FISHER2011] Fisher JM, Gordon SR, Gardner TB. The impact of prior biliary stenting on the accuracy and complication rate of endoscopic ultrasound fine-needle aspiration for diagnosing pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2011 Jan;40(1):21-4. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181f66e64.

[HABA2013] Haba S, Yamao K, Bhatia V, Mizuno N, Hara K, Hijioaka S, Imaoka H, Niwa Y, Tajika M, Kondo S, Tanaka T, Shimizu Y, Yatabe Y, Hosoda W, Kawakami H, Sakamoto N. Diagnostic ability and factors affecting accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic solid lesions: Japanese large single center experience. *J Gastroenterol*. 2013 Aug;48(8):973-81. doi: 10.1007/s00535-012-0695-8.

[IGLESIASGARCIA2009] Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguez-Munoz JE. EUS elastography for the characterization of solid pancreatic masses. *Gastrointest Endosc*. 2009 Dec;70(6):1101-8. doi: 10.1016/j.gie.2009.05.011.

[IKEZAWA2013] Ikezawa K, Uehara H, Sakai A, Fukutake N, Imanaka K, Ohkawa K, Tanakura R, Ioka T, Tanaka S, Ishikawa O, Katayama K. Risk of peritoneal carcinomatosis by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic cancer. *J Gastroenterol*. 2013 Aug;48(8):966-72. doi: 10.1007/s00535-012-0693-x.

[ITOKAWA2011] Itokawa F, Itoi T, Sofuni A, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, Tsuji S, Ikeuchi N, Umeda J, Tanaka R, Yokoyama N, Moriyasu F, Kasuya K, Nagao T, Kamisawa T, Tsuchida A. EUS elastography combined with the strain ratio of tissue elasticity for diagnosis of solid pancreatic masses. *J Gastroenterol*. 2011 Jun;46(6):843-53. doi: 10.1007/s00535-011-0399-5.

[KATANUMA2015] Katanuma A, Isayama H, Bapaye A. Endoscopic ultrasonography using new functions for pancreatobiliary diseases: current status and future perspectives. *Dig Endosc*. 2015 Apr;27 Suppl 1:47-54. doi: 10.1111/den.12443.

[KIN2015] Kin T, Katanuma A, Yane K, Takahashi K, Osanai M, Takaki R, Matsumoto K, Gon K, Matsumori T, Tomonari A, Maguchi H, Shinohara T, Nojima M. Diagnostic ability of EUS-FNA for pancreatic solid lesions with conventional 22-gauge needle using the slow pull technique: a prospective study. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Jul;50(7):900-7. doi: 10.3109/00365521.2014.983155.

[KONGKAM2015] Kongkam P, Lakananurak N, Navichareern P, Chantarojanasiri T, Aye K, Ridditit W, Kritisin K, Angsuwatcharakon P, Aniwat S, Pittayanon R, Sampatanukul P, Treeprasertsuk S, Kullavanijaya P, Perknimit R. Combination of EUS-FNA and elastography (strain ratio) to exclude malignant solid pancreatic lesions: A prospective single-blinded study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Nov;30(11):1683-9. doi: 10.1111/jgh.13067.

[LARGHI2013] Larghi A, Iglesias-Garcia J, Poley JW, Monges G, Petrone MC, Rindi G, Abdulkader I, Arcidiacono PG, Costamagna G, Biermann K, Bories E, Doglioni C, Dominguez-Muñoz JE, Hassan C, Bruno M, Giovannini M. Feasibility and yield of a novel 22-gauge histology EUS needle in patients with pancreatic masses: a multicenter prospective cohort study. *Surg Endosc*. 2013 Oct;27(10):3733-8. doi: 10.1007/s00464-013-2957-9.

[LEE2015] Lee NK, Kim S, Kim DU, Seo HI, Kim HS, Jo HJ, Kim TU. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for non-neoplastic conditions in the hepatobiliary and pancreatic regions: pearls and potential pitfalls in imaging interpretation.

Abdom Imaging. 2015 Mar;40(3):643-62. doi: 10.1007/s00261-014-0235-5.

[NGAMRUENGPONG2015] Ngamruengphong S, Swanson KM, Shah ND<sup>2</sup>, Wallace MB<sup>1</sup>. Preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration does not impair survival of patients with resected pancreatic cancer. *Gut*. 2015 Jul;64(7):1105-10. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307475.

[OOTAKI2012] Ootaki C, Stevens T, Vargo J, You J, Shiba A, Foss J, Borkowski R, Maurer W. Does general anesthesia increase the diagnostic yield of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic masses? *Anesthesiology*. 2012 Nov;117(5):1044-50. doi: 10.1097/ALN.0b013e31826e0590.

[POLKOWSKI2017] Polkowski M, Jenssen C, Kaye P, Carrara S, Deprez P, Gines A, Fernández-Esparrach G, Eisendrath P, Aithal GP, Arcidiacono P, Barthet M, Bastos P, Fornelli A, Napoleon B, Iglesias-García J, Seicean A, Larghi A, Hassan C, van Hooft JE, Dumonceau JM. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline – March 2017. *Endoscopy*. 2017 Oct;49(10):989-1006. doi: 10.1055/s-0043-119219.

[SAVIDES2007] Savides TJ, Donohue M, Hunt G, Al-Haddad M, Aslanian H, Ben-Menachem T, Chen VK, Coyle W, Deutsch J, DeWitt J, Dhawan M, Eckardt A, Eloubeidi M, Esker A, Gordon SR, Gress F, Ikenberry S, Joyce AM, Klapman J, Lo S, Maluf-Filho F, Nickl N, Singh V, Wills J, Behling C. EUS-guided FNA diagnostic yield of malignancy in solid pancreatic masses: a benchmark for quality performance measurement. *Gastrointest Endosc*. 2007 Aug;66(2):277-82.

[SIDDIQUI2011] Siddiqui UD, Rossi F, Padda MS, Rosenthal LS, Aslanian HR. Patient preferences after endoscopic ultrasound with fine needle aspiration (EUS-FNA) diagnosis of pancreas cancer: rapid communication valued over long-term relationships. *Pancreas*. 2011 Jul;40(5):680-1. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182197359.

[SOFUNI2008] Sofuni A, Itoi T, Itokawa F, Tsuchiya T, Kurihara T, Ishii K, Tsuji S, Ikeuchi N, Moriyasu F. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography in determining treatment efficacy and outcome after pancreatic cancer chemotherapy. *World J Gastroenterol*. 2008 Dec 21;14(47):7183-91.

[SUZUKI2012] Suzuki R, Irisawa A, Bhutani MS, Hikichi T, Takagi T, Sato A, Sato M, Ikeda T, Watanabe K, Nakamura J, Tasaki K, Obara K, Ohira H. Prospective evaluation of the optimal number of 25-gauge needle passes for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of solid pancreatic lesions in the absence of an onsite cytopathologist. *Dig Endosc*. 2012 Nov;24(6):452-6. doi: 10.1111/j.1443-1661.2012.01311.x

[WANI2015] Wani S, Wallace MB, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Kochman ML, Lieb JG 2nd, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Shaheen NJ, Tokar JL. Quality indicators for EUS. [Review]. *Gastrointest Endosc*. 2015 Jan;81(1):67-80. doi: 10.1016/j.gie.2014.07.054.

[ZHU2017] Zhu H, Jiang F, Zhu J, Du Y, Jin Z, Li Z. Assessment of morbidity and mortality associated with endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cystic lesions: A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc*. 2017 Sep;29(6):667-675

#### Références question 14 :

[BIRNBAUM2017] Birnbaum DJ, Gaujoux S, Berbis J, Dokmak S, Hammel P, Vullierme MP, et al. Surgery for pancreatic neoplasms: How accurate are our surgical indications? *Surgery*. 2017;162(1):112-119.

[FALCONI2016] 2016 Falconi M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-71.

[GAGOVIC2012] Gagovic V, Spier BJ, DeLee RJ, Barancin C, Lindstrom M, Einstein M, et al. Endoscopic ultrasound fine-needle aspiration characteristics of primary adenocarcinoma versus other malignant neoplasms of the pancreas. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(10):691-6.

[GERRITSEN2014] Gerritsen A, Molenaar IQ, Bollen TL, Nio CY, Dijkgraaf MG, van Santvoort HC, et al. Preoperative Characteristics of Patients with Presumed Pancreatic Cancer but Ultimately Benign Disease: A Multicenter Series of 344 Pancreatoduodenectomies. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(12):3999-4006.

[GIOVANNINI2009] Giovannini M, Thomas B, Erwan B, Christian P, Fabrice C, Benjamin E, et al. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: a multicenter study. *World J Gastroenterol*. 2009;15(13):1587-93.

[GOBBI2013] Gobbi PG, Bergonzi M, Comelli M, Villano L, Pozzoli D, Vanoli A, et al. The prognostic role of time to diagnosis and presenting symptoms in patients with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(2):186-90.

[KAMISAWA2016] Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2016;388(10039):73-85.

[KHORANA2017] Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(20):2324-2328.

[KRISHNA2011] Krishna SG, Lee JH. Endosonography in solid and cystic pancreatic tumors. *J Interv Gastroenterol*. 2011;1(4):193-201.

[KRISHNA2015A] Krishna SG, Li F, Bhattacharya A, Ladha H, Porter K, Singh A, et al. Differentiation of pancreatic ductal adenocarcinoma from other neoplastic solid pancreatic lesions: a tertiary oncology center experience. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(2):370-9.

[MATSUBARA2008] Matsubara J, Okusaka T, Morizane C, Ikeda M, Ueno H. Ultrasound-guided percutaneous pancreatic tumor biopsy in pancreatic cancer: a comparison with metastatic liver tumor biopsy, including sensitivity, specificity, and complications. *J Gastroenterol*. 2008;43(3):225-32.

[MICAMES2003] Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(5):690-5.

[RIJKERS2014] Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ, van Eijck CH. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(7):794-804.

[SEUFFERLEIN2012] Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P; ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii33-40.

[SUGIMOTO2015] Sugimoto M, Takagi T, Hikichi T, Suzuki R, Watanabe K, Nakamura J, et al. Conventional versus contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for diagnosis of solid pancreatic lesions: A

prospective randomized trial. *Pancreatology*. 2015;15(5):538-541.

[TANIS2009] Tanis PJ, van der Gaag NA, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ. Systematic review of pancreatic surgery for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Surg*. 2009;96(6):579-92.

[TEN-BERGE2015] Ten Berge JC, Suker M, Bruno MJ, Poley JW, Dwarkasing R, Biermann K, van Eijck CH. Are a Double Duct Sign or Endoscopic Biopsies Reliable Predictors of Malignancy in Periapillary Lesions. *Dig Surg*. 2015;32(4):306-11. doi: 10.1159/000380959. Epub 2015 Jul 2.

[VANBIERVIET2014] Vanbiervliet G, Napoléon B, Saint Paul MC, Sakarovitch C, Wangermez M, Bichard P, et al. Core needle versus standard needle for endoscopic ultrasound-guided biopsy of solid pancreatic masses: a randomized crossover study. *Endoscopy*. 2014;46(12):1063-70.

[ZINS2018] Zins M, Matos C, Cassinotto C. Pancreatic Adenocarcinoma Staging in the Era of Preoperative Chemotherapy and Radiation Therapy. *Radiology*. 2018;287(2):374-390.

#### Références question 15 :

[BANAFEAE2016] Banafea O, Mghanga FP, Zhao J, Zhao R, Zhu L. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for histological diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *BMC Gastroenterol*. 2016 Aug 31;16:108. doi: 10.1186/s12876-016-0519-z.

[BRAND2014] Brand RE, Adai AT, Centeno BA, Lee LS, Rateb G, Vignesh S, Menard C, Wiechowska-Kozłowska A, Bołdys H, Hartleb M, Sanders MK, Munding JB, Tannapfel A, Hahn SA, Stefańczyk L<sup>1</sup>, Tsongalis GJ, Whitcomb DC, Conwell DL, Morisset JA, Gardner TB, Gordon SR, Suriawinata AA, Lloyd MB, Wylie D, Labourier E, Andruss BF, Szafranska-Schwarzbach AE. A microRNA-based test improves endoscopic ultrasound-guided cytologic diagnosis of pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Oct;12(10):1717-23. doi: 10.1016/j.cgh.2014.02.038.

[DUSCKOVA2016] Dušková J, Krechler T, Dvořák M. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of pancreatic lesions. An 8-year analysis of single institution material focusing on efficacy and learning progress. *Cytopathology*. 2017 Apr;28(2):109-115. doi: 10.1111/cyt.12375. Epub 2016 Sep 23.

[FUCCIO2013] Fuccio L, Hassan C, Laterza L, Correale L, Pagano N, Bocus P, Fabbri C, Maimone A, Cennamo V, Repici A, Costamagna G, Bazzoli F, Larghi A. The role of K-ras gene mutation analysis in EUS-guided FNA cytology specimens for the differential diagnosis of pancreatic solid masses: a meta-analysis of prospective studies. *Gastrointest Endosc*. 2013 Oct;78(4):596-608. doi: 10.1016/j.gie.2013.04.162

[FURUHATA2017] Furuhashi A, Minamiguchi S, Shirahase H, Kodama Y, Adachi S, Sakurai T, Haga H. Immunohistochemical Antibody Panel for the Differential Diagnosis of Pancreatic Ductal Carcinoma From Gastrointestinal Contamination and Benign Pancreatic Duct Epithelium in Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration. *Pancreas*. 2017 Apr;46(4):531-538. doi: 10.1097/MPA.0000000000000774.

[KONG2016] Kong F, Zhu J, Kong X, Sun T, Deng X, Du Y, Li Z. Rapid On-Site Evaluation Does Not Improve Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Adequacy in Pancreatic Masses: A Meta-Analysis and Systematic Review. *PLoS One*. 2016 Sep 22;11(9):e0163056. doi: 10.1371/journal.pone.0163056

[KHURANA2012] Khurana KK, Kovalovsky A, Wang D, Lenox R. Feasibility of dynamic telecytology for rapid on-site evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial

fine needle aspiration. *Telemed J E Health*. 2013 Apr;19(4):265-71. doi: 10.1089/tmj.2012.0168.

[WANI2014] Wani S, Mullady D, Early DS, Rastogi A, Collins B, Wang JF, Marshall C, Sams SB, Yen R, Rizeq M, Romanas M, Ulusarac O, Brauer B, Attwell A, Gaddam S, Hollander TG, Hosford L, Johnson S, Kushnir V, Amateau SK, Kohlmeier C, Azar RR, Vargo J, Fukami N, Shah RJ, Das A, Edmondowicz SA. The Clinical Impact of Immediate on-Site Cytopathology Evaluation During Endoscopic Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration (EUS-FNA) of Pancreatic Mass: Final Results of a Multicenter, Prospective Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2015 Oct;110(10):1429-39. doi: 10.1038/ajg.2015.262.

[WEINAND2013] Weynand B, Borbath I, Galant C, Piessevaux H, Deprez PH. Optimizing specimen collection and laboratory procedures reduces the non-diagnostic rate for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid lesions of the pancreas. *Cytopathology*. 2013 Jun;24(3):177-84. doi: 10.1111/j.1365-2303.2011.00924.x.

#### Références question 16 :

[BAGHBANIAN2012] Baghbanian M, Shabazkhani B, Ghofrani H, Forutan H, Dariani N, Farahvash M, Aletaha N. Efficacy of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration in patients with solid pancreatic neoplasms. *Saudi J Gastroenterol*. 2012 Nov-Dec;18(6):358-63. doi: 10.4103/1319-3767.103426.

[BANAFEAE2016] Banafea O, Mghanga FP, Zhao J, Zhao R, Zhu L. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for histological diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *BMC Gastroenterol*. 2016 Aug 31;16:108. doi: 10.1186/s12876-016-0519-z.

[BIRNBAUM2017] Birnbaum DJ, Gaujoux S, Berbis J, Dokmak S, Hammel P, Vullierme MP, Lévy P, Sauvanet A. Surgery for pancreatic neoplasms: How accurate are our surgical indications? *Surgery*. 2017 Jul;162(1):112-119. doi: 10.1016/j.surg.2017.01.015.

[IGLESIASGARCIA2009] Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguez-Munoz JE. EUS elastography for the characterization of solid pancreatic masses. *Gastrointest Endosc*. 2009 Dec;70(6):1101-8. doi: 10.1016/j.gie.2009.05.011.

[ITOKAWA2011] Itokawa F, Itoi T, Sofuni A, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, Tsuji S, Ikeuchi N, Umeda J, Tanaka R, Yokoyama N, Moriyasu F, Kasuya K, Nagao T, Kamisawa T, Tsuchida A. EUS elastography combined with the strain ratio of tissue elasticity for diagnosis of solid pancreatic masses. *J Gastroenterol*. 2011 Jun;46(6):843-53. doi: 10.1007/s00535-011-0399-5.

[KONGKAM2015] Kongkam P, Lakananurak N, Navichareern P, Chantarojanasiri T, Aye K, Ridditid W, Kritisin K, Angsuwatcharakon P, Aniwan S, Pittayanon R, Sampatanukul P, Treeprasertsuk S, Kullavanijaya P, Rerknimitr R. Combination of EUS-FNA and elastography (strain ratio) to exclude malignant solid pancreatic lesions: A prospective single-blinded study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Nov;30(11):1683-9. doi: 10.1111/jgh.13067.

[POLKOWSKI2017] Polkowski M, Jenssen C, Kaye P, Carrara S, Deprez P, Gines A, Fernández-Esparrach G, Eisendrath P, Aithal GP, Arcidiacono P, Barthet M, Bastos P, Fornelli A, Napoleon B, Iglesias-Garcia J, Seicean A, Larghi A, Hassan C, van Hooft JE, Dumonceau JM. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline – March 2017. *Endoscopy*. 2017 Oct;49(10):989-1006. doi: 10.1055/s-0043-119219.

## Références question 17 :

[ANAND2016] Anand D, Lall C, Bhosale P, Ganeshan D, Qayyum A. Current update on primary pancreatic lymphoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Feb;41(2):347-55.

[AGARWAL2008] Agarwal B, Krishna NB, Labundy JL, Safdar R, Akduman EI. EUS and/or EUS-guided FNA in patients with CT and/or magnetic resonance imaging findings of enlarged pancreatic head or dilated pancreatic duct with or without a dilated common bile duct. *Gastrointest Endosc*. 2008 Aug;68(2):237-42; quiz 334, 335. doi: 10.1016/j.gie.2008.01.026.

[BAIOCCHI2008] Baiocchi GL, Portolani N, Bertagna F, Gheza F, Pizzocaro C, Giubbini R, Giulini SM. Possible additional value of 18FDG-PET in managing pancreas intraductal papillary mucinous neoplasms: preliminary results. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008 Jun 10;27:10. doi: 10.1186/1756-9966-27-10.

[BELIAO2012] Belião S, Ferreira A, Vierasu I, Blocklet D, Goldman S, Metens T, Matos C. MR imaging versus PET/CT for evaluation of pancreatic lesions. *Eur J Radiol*. 2012 Oct;81(10):2527-32. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.11.045.

[CHUNG2015] Chung KH, Park JK, Lee SH, Hwang DW, Cho JY, Yoon YS, Han HS, Hwang JH. Lower maximum standardized uptake value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography coupled with computed tomography imaging in pancreatic ductal adenocarcinoma patients with diabetes. *Am J Surg*. 2015 Apr;209(4):709-16. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.06.038.

[ELHAJJ2013] El Hajj II, LeBlanc JK, Sherman S, Al-Haddad MA, Cote GA, McHenry L, DeWitt JM. Endoscopic ultrasound-guided biopsy of pancreatic metastases: a large single-center experience. *Pancreas*. 2013 Apr;42(3):524-30. doi: 10.1097/MPA.0b013e31826b3acf.

[FALCONI2016] 2016 Falconi M, et al . ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-71.

[FARMA2008] Farma JM, Santillan AA, Melis M, Walters J, Belinc D, Chen DT, Eikman EA, Malafa M. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2008 Sep;15(9):2465-71. doi: 10.1245/s10434-008-9992-0.

[FRIESS1995] Friess H, Langhans J, Ebert M, Beger HG, Stollfuss J, Reske SN, Büchler MW. Diagnosis of pancreatic cancer by 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Gut*. 1995 May;36(5):771-7.

[HART2015] Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2015 Jul;149(1):39-51. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.010. Epub 2015 Mar 12.

[HEINRICH2005] Heinrich S, Goerres GW, Schäfer M, Sagmeister M, Bauerfeind P, Pestalozzi BC, Hany TF, von Schulthess GK, Clavien PA. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg*. 2005 Aug;242(2):235-43.

[HU2013] Hu SL, Yang ZY, Zhou ZR, Yu XJ, Ping B, Zhang YJ. Role of SUV(max) obtained by 18F-FDG PET/CT in patients with a solitary pancreatic lesion: predicting malignant potential and proliferation. *Nucl Med Commun*. 2013 Jun;34(6):533-9. doi: 10.1097/MNM.0b013e328360668a.

[IMDAHL1999] Imdahl A, Nitzsche E, Krautmann F, Högerle S, Boos S, Einert A, Sontheimer J, Farthmann EH. Evaluation of

positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for the differentiation of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Br J Surg*. 1999 Feb;86(2):194-9.

[JAHROMI2014] Hamidian Jahromi A, Fallahzadeh MK, Takalkar A, Sheng J, Zibari G, Shokouh Amiri H. Impact of Plasma Glucose Level at the Time of Fluorodeoxyglucose Administration on the Accuracy of FDG-PET/CT in the Diagnosis of Pancreatic Lesions. *Int J Endocrinol Metab*. 2014 Oct 1;12(4):e16429. doi: 10.5812/ijem.16429.

[KAJIWARA2008] Kajiwara M, Gotohda N, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Kojima M, Kinoshita T. Incidence of the focal type of autoimmune pancreatitis in chronic pancreatitis suspected to be pancreatic carcinoma: Experience of a single tertiary cancer center. *Scand J Gastroenterol*. 2008 Jan;43(1):110-6.

[KAMISAWA2010] Kamisawa T, Takum K, Anjiki H, Egawa N, Kurata M, Honda G, Tsuruta K. FDG-PET/CT findings of autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2010 May-Jun;57(99-100):447-50.

[KAUHANEN2009] Kauhanen SP, Komar G, Seppänen MP, Dean KI, Minn HR, Kajander SA, Rinta-Kiikka I, Alanen K, Borra RJ, Puolakkainen PA, Nuutila P, Ovaska JT. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2009 Dec;250(6):957-63. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b2fafa.

[KAWADA2015] Kawada N, Uehara H, Hosoki T, Takami M, Shiroeda H, Arisawa T, Tomita Y. Usefulness of dual-phase 18F-FDG PET/CT for diagnosing small pancreatic tumors. *Pancreas*. 2015 May;44(4):655-9. doi: 10.1097/MPA.0000000000000313.

[KRISHNA2015] Krishna SG, Bhattacharya A, Ross WA, Ladha H, Porter K, Bhutani MS, Lee JH. Pretest prediction and diagnosis of metastatic lesions to the pancreas by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct;30(10):1552-60. doi: 10.1111/jgh.12973.

[KWON2019] Kwon JH, Kim JH, Kim SY, Byun JH, Kim HJ, Lee MG, Lee SS. Differentiating focal autoimmune pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma: contrast-enhanced MRI with special emphasis on the arterial phase. *Eur Radiol*. 2019 Apr 26. doi: 10.1007/s00330-019-06200-0. [Epub ahead of print]

[LEE2009] Lee TY, Kim MH, Park DH, Seo DW, Lee SK, Kim JS, Lee KT. Utility of 18F-FDG PET/CT for differentiation of autoimmune pancreatitis with atypical pancreatic imaging findings from pancreatic cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Aug;193(2):343-8. doi: 10.2214/AJR.08.2297.

[LEMKE2004] Lemke AJ, Niehues SM, Hosten N, Amthauer H, Boehmig M, Stroszczyński C, Rohlfing T, Rosewicz S, Felix R. Retrospective digital image fusion of multidetector CT and 18F-FDG PET: clinical value in pancreatic lesions--a prospective study with 104 patients. *J Nucl Med*. 2004 Aug;45(8):1279-86.

[MANFREDI2008A] Manfredi R, Graziani R, Cicero C, Frulloni L, Carbognin G, Mantovani W, Mucelli RP. Autoimmune pancreatitis: CT patterns and their changes after steroid treatment. *Radiology*. 2008 May;247(2):435-43. doi: 10.1148/radiol.2472070598.

[MATSUBAYASHI2009] Matsubayashi H, Furukawa H, Maeda A, Matsunaga K, Kanemoto H, Uesaka K, Fukutomi A, Ono H. Usefulness of positron emission tomography in the evaluation of distribution and activity of systemic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreatol*. 2009;9(5):694-9. doi: 10.1159/000199439.

- [NAKAMOTO2000] Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, Tamaki N, Kogire M, Doi R, Hosotani R, Imamura M, Konishi J. Delayed (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas. *Cancer*. 2000 Dec 15;89(12):2547-54.
- [OKANO2011] Okano K, Kakinoki K, Akamoto S, Hagiike M, Usuki H, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Suzuki Y. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of small pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2011 Jan 14;17(2):231-5. doi: 10.3748/wjg.v17.i2.231.
- [OZAKI2008] Ozaki Y, Oguchi K, Hamano H, Arakura N, Muraki T, Kiyosawa K, Momose M, Kadoya M, Miyata K, Aizawa T, Kawa S. Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Gastroenterol*. 2008;43(2):144-51. doi: 10.1007/s00535-007-2132-y.
- [OLSON2013] Olson MT, Wakely PE Jr, Ali SZ. Metastases to the pancreas diagnosed by fine-needle aspiration. *Acta Cytol*. 2013;57(5):473-80. doi: 10.1159/000352006.
- [PEDRAZZOLI2011] Pedrazzoli S, Sperti C, Pasquali C, Bissoli S, Chierichetti F. Comparison of International Consensus Guidelines versus 18-FDG PET in detecting malignancy of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg*. 2011 Dec;254(6):971-6. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182383137.
- [RIJKERS2014] Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ, van Eijck CH. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: a meta-analysis. [Review]. *Eur J Surg Oncol*. 2014 Jul;40(7):794-804. doi: 10.1016/j.ejso.2014.03.016.
- [SANABE2002] Sanabe N, Ikematsu Y, Nishiwaki Y, Kida H, Murohisa G, Ozawa T, Hasegawa S, Okawada T, Toritsuka T, Waki S. Pancreatic tuberculosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002;9(4):515-8.
- [SANTHOSH2013] Santhosh S, Mittal BR, Bhasin D, Srinivasan R, Rana S, Das A, Nada R, Bhattacharya A, Gupta R, Kapoor R. Role of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the characterization of pancreatic masses: experience from tropics. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;28(2):255-61. doi: 10.1111/jgh.12068.
- [SANTHOSH2015] Santhosh S, Mittal BR, Rana SS, Srinivasan R, Bhattacharya A, Das A, Bhasin D. Metabolic signatures of malignant and non-malignant mass-forming lesions in the periampulla and pancreas in FDG PET/CT scan: an atlas with pathologic correlation. [Review]. *Abdom Imaging*. 2015 Jun;40(5):1285-315. doi: 10.1007/s00261-014-0266-y.
- [SCHICK2008] Schick V, Franzius C, Beyna T, Oei ML, Schnekenburger J, Weckesser M, Domschke W, Schober O, Heindel W, Pohle T, Juergens KU. Diagnostic impact of 18F-FDG PET-CT evaluating solid pancreatic lesions versus endosonography, endoscopic retrograde cholangio-pancreatography with intraductal ultrasonography and abdominal ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Oct;35(10):1775-85. doi: 10.1007/s00259-008-0818-x.
- [SHREVE1998] Shreve PD. Focal fluorine-18 fluorodeoxyglucose accumulation in inflammatory pancreatic disease. *Eur J Nucl Med*. 1998 Mar;25(3):259-64.
- [SPERTI2007] Sperti C, Bissoli S, Pasquali C, Frison L, Liessi G, Chierichetti F, Pedrazzoli S. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography enhances computed tomography diagnosis of malignant intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg*. 2007 Dec;246(6):932-7; discussion 937-9. [TAKANAMI2011]
- [TANAKA2006] Tanaka M. International consensus on the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Ann Transl Med*. 2015 Nov;3(19):286. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.11.09.
- [TREADWELL2016] Treadwell JR, Zafar HM, Mitchell MD, Tipton K, Teitelbaum U, Jue J. Imaging Tests for the Diagnosis and Staging of Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. *Pancreas*. 2016 Jul;45(6):789-95. doi: 10.1097/MPA.0000000000000524.
- [TOMIMARU2010] Tomimaru Y, Takeda Y, Tatsumi M, Kim T, Kobayashi S, Marubashi S, Eguchi H, Tanemura M, Kitagawa T, Nagano H, Umeshita K, Wakasa K, Doki Y, Mori M. Utility of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in differential diagnosis of benign and malignant intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas. *Oncol Rep*. 2010 Sep;24(3):613-20.
- [TANG2011] Tang S, Huang G, Liu J, Liu T, Treven L, Song S, Zhang C, Pan L, Zhang T. Usefulness of 18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and EUS in diagnosing primary pancreatic carcinoma: a meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2011 Apr;78(1):142-50. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.09.026.
- [VANKOUWEN2005] van Kouwen MC, Jansen JB, van Goor H, de Castro S, Oyen WJ, Drenth JP. FDG-PET is able to detect pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Apr;32(4):399-404.
- [WANG2006] Wang G, Lau EW, Shakher R, Rischin D, Ware RE, Hong E, Binns DS, Hogg A, Drummond E, Hicks RJ. How do oncologists deal with incidental abnormalities on whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT? *Cancer*. 2007 Jan 1;109(1):117-24. Accepted 2006 American cancer society
- [WANG2013] Wang WS, Liu LX, Li GP, Chen Y, Li CY, Jin DY, Wang XL. Combined serum CA19-9 and miR-27a-3p in peripheral blood mononuclear cells to diagnose pancreatic cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013 Apr;6(4):331-8. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0307.
- [WU2012] Wu LM, Hu JN, Hua J, Liu MJ, Chen J, Xu JR. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging compared with fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for pancreatic malignancy: a meta-analysis using a hierarchical regression model. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jun;27(6):1027-35. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07112.x.
- [YAO2012] Yao J, Gan G, Farlow D, Laurence JM, Hollands M, Richardson A, Pleass HC, Lam VW. Impact of F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography on the management of resectable pancreatic tumours. *ANZ J Surg*. 2012 Mar;82(3):140-4. doi: 10.1111/j.1445-2197.2011.05972.x.
- [ZIMNY1997] Zimny M, Bares R, Fass J, Adam G, Cremerius U, Dohmen B, Klever P, Sabri O, Schumpelick V, Buell U. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma: a report of 106 cases. *Eur J Nucl Med*. 1997 Jun;24(6):678-82.

#### Références question 18 :

[FISHER2011] Fisher JM, Gordon SR, Gardner TB. The impact of prior biliary stenting on the accuracy and complication rate of endoscopic ultrasound fine-needle aspiration for diagnosing pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2011 Jan;40(1):21-4. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181f66e64.

[FOWLER2014] Fowler KJ, Maxwell J, Saad NE, Yano M, Raptis C, Menias C, Narra V. Magnetic resonance imaging of iatrogeny: understanding imaging artifacts related to medical devices. *Abdom Imaging*. 2014 Apr;39(2):411-23. doi: 10.1007/s00261-013-0065-x.

[MARION-AUDIBERT2018] Marion-Audibert AM, Vullierme MP, Ronot M, Mabrut JY, Sauvanet A, Zins M, Cuilleron M, Sa-Cunha A, Lévy P, Rode A. 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.* 2018 Nov;211(5):W217-W225.

[NCCN2018] NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology : Pancreatic adenocarcinoma Version 1.2019 – November 8, 2018 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/recently\\_updated.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx)

[SOLOFF2018] Soloff EV, Zaheer A, Meier J, Zins M, Tamm EP. Staging of pancreatic cancer: resectable, borderline resectable, and unresectable disease. *Abdom Radiol (NY).* 2018 Feb;43(2):301-313. doi: 10.1007/s00261-017-1410-2.

[YAMAGUCHI2017] Yamaguchi K, Tanaka M; Committee for Revision of Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer of Japan Pancreas Society EBM-based Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer 2009 from the Japan Pancreas Society: a synopsis. *Jpn J Clin Oncol.* 2011 Jul;41(7):836-40. doi: 10.1093/jjco/hyr077.

## 6. THÉMATIQUE 4 : BILAN D'EXTENSION

### 6.1. Questions traitées dans cette thématique

**Question 20 :** Avec quels examens et dans quel délai optimal faire un bilan d'extension d'un adénocarcinome du pancréas avant RCP ?

**Question 21 :** Comment définir une maladie métastatique ? Comment compléter les explorations en cas de cancer métastatique sur les données de la TDM ?

**Question 22 :** Comment définir un adénocarcinome résécable, de résécabilité limite, localement avancé ?

**Question 23 :** Quelle est la place de la TEP-FDG dans la stadification initiale de l'adénocarcinome pancréatique ?

**Question 24 :** Quelle est la place de la cœlioscopie exploratrice ?

### 6.2. Sélection bibliographique

#### 6.2.1. QUESTIONS 20 A 22

##### ❖ Équation de recherche bibliographique

Les questions 20 à 22 portant sur des aspects généraux du bilan d'extension/examens, une seule équation de recherche a été construite pour y répondre. La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (Équation 10).

La recherche a été complétée par la revue des références contenues dans les articles.

##### ❖ Critères de sélection des études

Population : patients adultes

Pathologie concernée : adénocarcinome du pancréas

Types d'examens : TDM, IRM, échographie, TEP, laparoscopie

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas

Critère de jugement retenu : performances diagnostiques

##### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 667 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 570 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- hors sujet ou ne répondant pas aux questions posées ;
- population : études avec un nombre de patients/effectif inclus insuffisant ;
- types d'études : revues non systématiques.

Par la suite, 88 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 9 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 38 références complémentaires ont été intégrées principalement issues des références bibliographiques des articles sélectionnés (dont 6 provenant d'autres équations de recherche du projet).

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 47 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 6.2.2. QUESTION 23

#### ❖ Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (Équation 11).

La recherche a été complétée par la revue des références contenues dans les articles.

#### ❖ Critères de sélection des études

Population : patients adultes

Pathologies concernées : adénocarcinome du pancréas

Type d'examen : TEP

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas

Critère de jugement retenu : performances diagnostiques

#### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 134 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 72 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- hors sujet ou ne répondant pas aux questions posées ;
- pathologie : revues ou séries ne portant pas spécifiquement sur l'adénocarcinome du pancréas ;
- population : études avec un nombre de patients/effectif inclus insuffisant.

Par la suite, 49 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 13 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 13 références complémentaires ont été intégrées principalement issues des références bibliographiques des articles sélectionnés (dont 3 provenant d'autres équations de recherche du projet).

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 26 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 6.2.3. QUESTION 24

#### ❖ Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (Équation 12).

La recherche a été complétée par la revue des références contenues dans les articles.

#### ❖ Critères de sélection des études

Population : patients adultes

Pathologie concernée : adénocarcinome du pancréas

Types d'examen : coelioscopie ou laparoscopie, cytologie péritonéale per-opératoire, échographie per-opératoire

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas

Critères de jugement retenus : performances diagnostiques, résecabilité, survie

❖ **Résultats de la sélection bibliographique**

Parmi les 62 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 39 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- hors sujet ou ne répondant pas aux questions posées ;
- pathologie : revues ou séries ne portant pas spécifiquement sur l'adénocarcinome du pancréas.

Par la suite, 17 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 6 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 5 références complémentaires ont été intégrées principalement issues des références bibliographiques des articles sélectionnés (dont 4 provenant d'autres équations de recherche du projet).

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 11 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 6.3. Question 20 : Avec quels examens et dans quel délai optimal faire un bilan d'extension d'un adénocarcinome du pancréas avant RCP ?

#### 6.3.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

La détection des métastases, en particulier hépatiques, est une des priorités du bilan d'extension de l'ADCP en raison de la fréquence de la maladie métastatique au diagnostic et du probable effet délétère de la laparotomie en cas de maladie métastatique méconnue en imagerie. En effet, environ 50 % des ADCP sont métastatiques au moment du diagnostic [NCCN2019] ; environ 75 % des métastases sont hépatiques, 20 % pulmonaires et 10 % sont ganglionnaires à distance ((NP3) [OWEIRA2017]).

Dans une étude comparative rétrospective, le pronostic de 62 patients ayant eu une laparotomie non thérapeutique pour métastases non anticipées a été comparé à celui de 89 patients chez qui les métastases ont été diagnostiquées par la laparoscopie [SELL2017](NP4) ; dans ce travail, la laparotomie était associée à une mortalité à J 90 non significativement plus élevée (19 % versus 6 % après laparoscopie,  $p = 0,07$ ), mais un taux d'accès à la chimiothérapie adjuvante significativement plus faible (42 % versus 60 %,  $p = 0,04$ ), un délai à la chimiothérapie significativement plus long (40 jours versus 18 jours,  $p < 0,001$ ) et une moins bonne survie (269 versus 381 jours,  $p = 0,01$ ), y compris en analyse multivariée ( $p = 0,005$ ). La détection la plus précise possible des métastases par les moyens les moins agressifs est donc une priorité pour améliorer la faisabilité et l'efficacité de la chimiothérapie en situation métastatique.

La TDM est l'examen de choix pour le bilan d'extension d'un adénocarcinome pancréatique. Il comprend une acquisition abdomino-pelvienne et une acquisition thoracique. La TDM présente l'avantage d'être un examen accessible et « tout en un ». En cas de forme métastatique, aucun autre examen n'est nécessaire. ([TREADWELL2016], [BALABAN2016], [KHORANA2017], [NCCN2018] (NP3)).

Selon le groupe de travail, pour que les performances de la TDM soient optimales (diminution du nombre de faux positifs d'extension ganglionnaire et vasculaire), elle doit être faite avant tout traitement, tout drainage biliaire ou toute ponction pancréatique en raison du risque de pancréatite lié aux gestes endoscopiques et des artefacts liés à une prothèse biliaire.

L'acquisition abdomino-pelvienne permet le bilan d'extension locorégionale et la recherche de métastases notamment hépatiques et péritonéales. Elle peut être complétée par une IRM qui a des performances équivalentes pour le diagnostic et l'évaluation de la résecabilité (NP3) [TREADWELL2016]. La sensibilité et la spécificité de la TDM pour la détection de l'envahissement vasculaire sont de 70-96 % et 82-100 % dans la littérature, avec des très faibles taux de faux positifs. (NP3) [TOFT2017]

Les métastases thoraciques sont rares en l'absence d'autres contre-indications chirurgicales (lésions localement avancées ou autres localisations métastatiques) ((NP2) [NORDBACK2004]), car elles sont présentes au diagnostic dans 2 à 6 % des cas ([NORDBACK2004] [PAPPAS2014] (NP2)), ce qui justifie la réalisation d'une TDM thoracique. De plus, cet examen sert d'examen de référence pour le suivi à long terme.

L'exploration en TDM d'un patient suspect d'adénocarcinome du pancréas requiert une technique d'exploration optimisée incluant des acquisitions multiphasiques après injection de produit de contraste [NCCN2018] (NP3). L'utilisation de reconstructions multi-planaires est indispensable lors de l'analyse des images, pour permettre une analyse optimale des contacts vasculaires [ZHAO2009] (NP3). L'acquisition au temps pancréatique permet l'identification de la tumeur et l'analyse des contacts artériels, ainsi que la recherche de variante vasculaire. L'acquisition au temps portal permet l'analyse des contacts veineux et la recherche de métastases hépatiques et péritonéales. [QAYYUM2017] (RBP)

L'examen tomodensitométrique doit être hélicoïdal, réalisé avec des coupes millimétriques ou infra-millimétriques. Un verre d'eau doit être bu avant le début de l'acquisition. Le protocole doit impérativement comporter une acquisition sans injection et une acquisition au temps pancréatique (entre 35 et 50 secondes après l'injection, le plus souvent à 45 secondes) centrées sur la glande pancréatique ([GOSHIMA2006], [BHOSALE2015] (NP3)) et une acquisition au temps portal sur la région abdomino-pelvienne. Une acquisition au temps tardif est facultative. L'acquisition thoracique peut être réalisée à un temps artériel ou portal.

L'exploration requiert une injection de produit de contraste - produit de contraste concentré à plus de 350 mg d'iode/ml - avec un volume de produit de contraste de 1,5 ml/kg, permettant une opacification correcte du parenchyme hépatique en phase portale veineuse. Ma et coll. ont ainsi montré qu'un meilleur rehaussement global de l'image était obtenu par l'utilisation de produits de contraste fortement concentrés en iode, dans une

étude rétrospective comparative d'un faible effectif de 21 patients explorés en TDM pour adénocarcinome du pancréas. [MA2008](NP4)

Le respect du protocole est indispensable et la TDM doit être répétée si ce n'est pas le cas, notamment en l'absence de réalisation d'une acquisition au temps pancréatique. Cette répétition dans les centres experts est nécessaire jusque dans 68 % des cas en raison d'une qualité insuffisante [MORAK2009] (NP3). En effet, le stade est modifié dans plus de 50 % des cas si le protocole ne comprend pas de temps pancréatique ([WALTERS2011], [WHITE2008]) (NP3).

Le délai entre la réalisation de la TDM et la chirurgie ne doit pas dépasser 3 semaines (NP2) [GLANT2011] ou 4 semaines (NP2) [SANJEEVI2016], afin de limiter le nombre de métastases hépatiques ou péritonéales occultes en dessous de 15 %. Pour les lésions caudales, ces mêmes délais ne semblent pas avoir d'influence sur la résécabilité. (NP2) [GLANT2011]

La TDM présente de bonnes performances diagnostiques pour l'évaluation de la résécabilité avec une sensibilité entre 86 à 96 %, et une spécificité de 88 %. Les études ont été construites pour éviter une perte de chance (qui serait de récuser la chirurgie chez un patient ayant une tumeur opérable). Elles ont rapporté une VPP très variable de 10 à 91 % et une VPN élevée entre 73 et 100 % ([LEE2010], [FRENEY1988], [FRENEY1993], [PROKESCH2002], [DIECHL1998], [ELLSMERE2005], [MANAK2009], [BLUEMKE1995], [CASSINOTTO2013] (NP3)).

La méta-analyse récente de Somers et coll. ayant inclus 29 articles totalisant 2 171 patients confirme ces résultats avec une VPP sur données poolées de 81 % pour prédire la résécabilité, ce qui veut dire que 19 % des patients ont à tort une exploration chirurgicale. (NP2) [SOMERS2017]

L'échographie abdominale n'a plus aucune place dans le bilan d'extension des adénocarcinomes pancréatiques, avec des performances significativement inférieures à celles de la TDM hélicoïdale pour l'évaluation de la résécabilité (NP2) [BIPAT2005].

L'IRM pancréatique est une alternative à la TDM pour l'évaluation de la résécabilité, notamment en cas de contre-indications à la TDM ; une méta-analyse a montré des performances similaires à celles de la TDM (NP2) [TREADWELL2016] mais le groupe de travail considère que l'évaluation de l'extension locorégionale est actuellement meilleure en TDM grâce aux acquisitions infra-millimétriques. Elle est nécessaire en cas de tumeur pancréatique isodense au parenchyme pancréatique, suspectée devant des signes indirects de lésion tumorale (dilatation bi-canaulaire notamment).

Dans une méta-analyse ayant évalué l'intérêt de la laparoscopie pour la détection de métastases non visibles en TDM chez des malades considérés comme opérables, les métastases hépatiques étaient le plus fréquent motif de non-résection (49,6 %), suivies par des métastases de site non spécifié (18,5 %) et les métastases péritonéales (17,4 %). (NP2) [TA2018]

L'IRM hépatique doit être réalisée systématiquement en cas de lésion résécable pour caractériser toute lésion atypique à la TDM (NP3) [JEON2018] et rechercher des métastases hépatiques occultes, même en l'absence de lésion hépatique visible à la TDM ((NP3) [KIM2017], (NP2) [MARIONAUDIBERT2018]). Dans la série de Kim HW et coll., portant sur 167 patients, 32 % des lésions non caractérisées en TDM étaient des métastases en IRM. En cas de TDM hépatique normale, des métastases hépatiques sont détectées par l'IRM dans 5 à 10 % des cas, ce qui changeait la prise en charge thérapeutique ((NP2) [MARIONAUDIBERT2018], (NP3) [KIM2017]). Le protocole doit inclure des coupes axiales, d'épaisseur inférieure à 5 mm, en séquences pondérées en T1 sans et après injection de chélates de gadolinium, T2 et diffusion (incluant une valeur de b entre 600 et 800 mm<sup>2</sup>/s et une cartographie ADC). (NP3) [NCCN2018]

L'échoendoscopie n'a pas d'indication dans le cadre du bilan d'extension des adénocarcinomes pancréatiques. L'exploration hépatique par échoendoscopie est partielle. L'exploration locorégionale est devenue plus performante avec la TDM si celle-ci est faite selon la technique décrite ci-dessus (NP 3) [TAMBURRINO2016]. Elle est surtout utilisée pour la réalisation des biopsies pancréatiques afin d'avoir un diagnostic anatomopathologique.

### 6.3.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

La TDM abdomino-pelvienne - répondant à des critères d'acquisition spécifiques - associée à une TDM thoracique dans le même temps est l'examen principal pour apprécier la résécabilité d'un ADCP. La demande de cet examen TDM doit mentionner impérativement la suspicion de tumeur du pancréas, car la technique TDM doit être rigoureusement adaptée à son exploration spécifique : la TDM requiert impérativement une

acquisition sans injection et une acquisition au temps pancréatique (le plus souvent à 45 secondes) centrées sur la glande pancréatique et une acquisition au temps portal sur la région abdomino-pelvienne, complétée par une étude thoracique. Une injection de produit de contraste - produit de contraste concentré à plus de 350 mg d'iode/ml - avec un volume de produit de contraste de 1,5 ml/kg est nécessaire. L'utilisation de reconstructions multi-planaires permise par des acquisitions millimétriques ou sub-millimétriques est indispensable lors de l'analyse des images, pour permettre une analyse optimale des contacts vasculaires. Ainsi optimisée, la TDM présente une VPP d'environ 80-85 % et une VPN supérieure à 95 %, les études l'ayant évaluée ayant été conçues pour limiter au maximum le risque de ne pas proposer de chirurgie à un patient ayant une tumeur opérable. (NP3)

Avec la seule TDM, même faite selon un protocole adapté et dans un délai court (< 4 semaines) avant la chirurgie, le risque de laparotomie non thérapeutique est d'environ 15 %. (NP2)

L'exploration par TDM doit précéder la mise en place d'un stent biliaire, même en cas d'ictère. En effet, la mise en place d'une prothèse est susceptible d'entraîner des modifications inflammatoires locorégionales, qui peuvent conclure à tort à une extension tumorale. (NP4)

L'IRM pancréatique est une alternative à la TDM pour l'évaluation de la résecabilité, notamment en cas de contre-indications à la TDM mais l'évaluation de l'extension loco-régionale est actuellement meilleure en TDM grâce aux acquisitions infra-millimétriques (NP4).

L'IRM hépatique est actuellement l'examen le plus performant pour détecter les métastases hépatiques d'un ADCP. Elle doit être réalisée systématiquement en cas d'ADCP résecable, car son utilisation systématique diminue la probabilité d'une laparotomie non thérapeutique d'environ 10 %. (NP2)

Comme l'IRM hépatique est sensible à la présence d'artefacts de susceptibilité magnétique, en particulier liés à la présence d'air dans les voies biliaires après la mise en place d'un stent en situation ictérique, il est recommandé de réaliser l'IRM hépatique avant toute manipulation des voies biliaires. (NP4)

Selon le groupe de travail, les performances de la TDM et l'IRM sont diminuées si ces examens sont faits après tout geste endoscopique (ponction sous échocendoscopie, drainage biliaire rétrograde).

L'échocendoscopie est moins performante que la TDM pour l'évaluation de la résecabilité loco-régionale. (NP3)

Les indications de la TEP-FDG sont sélectives (cf. Q21 et Q23)

### 6.3.3. RECOMMANDATIONS

- 1) Pour le bilan d'extension initial d'un adénocarcinome du pancréas, il est recommandé de réaliser une TDM abdomino-pelvienne répondant à des critères d'acquisition spécifiques associée à une TDM thoracique dans le même temps. (Grade B)
- 2) Il est recommandé de réaliser la TDM avant tout geste endoscopique (avis d'experts) et dans les 4 semaines précédant une éventuelle résection chirurgicale. (Grade B)
- 3) Avant toute décision de résection chirurgicale, une IRM hépatique avec imagerie en pondération de diffusion est recommandée. (Grade B)

## 6.4. Question 21 : Comment définir une maladie métastatique? Comment compléter les explorations en cas de cancer métastatique sur les données de la TDM ?

### 6.4.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 1- Comment différencier métastases hépatiques et abcès ?

La question se pose principalement en cas de présence de lésions focales hépatiques chez un patient fébrile ou présentant une fébricule associée à un ADCP. Cette question est plus fréquente en cas de dilatation des voies biliaires responsable d'une possible cholangite de stase et de lésions focales hépatiques de petite taille. De même, en cas d'un carcinome adéno-carcinome, les lésions secondaires peuvent prendre un aspect pseudo-kystique et rendre le diagnostic de certitude difficile.

Plusieurs éléments sémiologiques en tomographie et en IRM sont en faveur d'abcès :

- Le « double-target sign »; sur une série de 20 patients (53 abcès) explorés en IRM, les auteurs décrivent une prise de contraste artérielle en couronne persistant au temps portal après injection d'un produit de contraste non hépato-spécifique. (NP4) [BALCI1999].
- La même sémiologie a été décrite sur une série de patients avec un produit de contraste IRM hépato-spécifique (Gd-EOB-DTPA), cette prise de contraste persistant au temps hépato-biliaire. La série comprenait 32 patients, 21 abcès et 19 métastases. (NP4) [CHOI2013A]
- Les séquences pondérées en diffusion en IRM ne permettent pas de trancher de façon formelle. À partir d'une série de 39 patients présentant des abcès et de 74 patients avec métastases hépatiques, les auteurs montrent que le coefficient apparent de diffusion (ADC) est en moyenne plus élevé dans la coque de l'abcès que dans les métastases. La sensibilité de l'ADC varie de 94,9 % à 97,4 %, la spécificité de 100 % à 98,6 % pour chacun des lecteurs pour un seuil de  $1,09 \pm 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . (NP4) [PARK2013].
- Choi SY et coll. décrivent, à partir d'une série rétrospective de 72 patients présentant des lésions équivoques inférieures ou égales à 2 cm, deux signes permettant en IRM une performance diagnostique de 90,9 % en faveur d'un abcès : une diminution de taille supérieure ou égale à 30 % des lésions entre les séquences T1 avant et après injection de Gd-EOB-DTPA à la phase hépato-biliaire ou la présence d'une prise de contraste annulaire à la phase artérielle persistant à la phase portale. Si les deux signes sont associés, la spécificité atteint 100 %. (NP4) [CHOI2017]

En cas de doute, la ponction d'une lésion cible peut être proposée, si elle est accessible par voie percutanée ou par voie chirurgicale (laparoscopie).

#### 2- Bilan d'extension ganglionnaire

Dans ce chapitre est discuté le bilan d'extension ganglionnaire et en particulier à distance de l'aire pancréatique et donc principalement latéro-aortique (groupe 16 de la classification japonaise (NP3) [PEDRAZZOLI2015]). Il n'existe en effet pas de données solides concernant le risque d'extension ganglionnaire thoracique ou cervicale.

Globalement les performances de l'imagerie sont limitées concernant l'évaluation de l'extension ganglionnaire.

Une méta-analyse de 2014 s'est penchée spécifiquement sur la performance de la TDM pour l'extension ganglionnaire à distance du pancréas. Sur 2 004 articles retrouvés, uniquement 4 études ont finalement été retenues, regroupant 157 patients, tous avec preuve anatomopathologique (18 % de ganglions envahis). La sensibilité de la TDM était de 25 % (intervalle de confiance, (IC) 12-44 %), la spécificité de 86 % (IC 79-91 %), la VPP de 31 % et la VPN de 31 % sur la base d'une prévalence de 18 %. La performance de la TDM pour l'évaluation de l'extension ganglionnaire est donc faible. La suspicion d'atteinte ganglionnaire extra-régionale en TDM ne doit pas être considérée comme une contre-indication à une exploration chirurgicale. (NP3) [TSENG2014]

Il existe également une méta-analyse sur la performance de la TEP dans l'évaluation de l'extension ganglionnaire. Sur 629 études potentiellement incluables, 39 ont été finalement retenues représentant 1 582 patients. Seulement 4 portaient sur l'atteinte ganglionnaire, soit 101 patients ; la sensibilité, la spécificité et la VPN de la TEP étaient respectivement de 64 % (IC 50-76 %), 81 % (IC 25-85 %) et 65 % (IC 28-90 %). Aucune

étude ne détaillait l'atteinte extra-régionale de façon spécifique et la seule étude prospective n'incluait que 8 patients. (NP2) [WANG2013B]

Il n'existe pas de méta-analyse ni d'ailleurs d'étude spécifique en IRM sur l'extension ganglionnaire extra-régionale. Néanmoins, Chen FM et coll. rapportent dans une étude rétrospective sur une série de 38 patients, avec confirmation histologique, une comparaison de la performance diagnostique de la TDM et de l'IRM. La sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN et la performance globale étaient de 57, 71, 54, 74 et 66 % et de 50, 67, 47, 70 et 61 % respectivement pour la TDM et l'IRM ; la performance globale de l'IRM ne semble donc pas meilleure que celle de la TDM. Cette étude ne détaillait pas l'extension ganglionnaire extra-régionale. (NP4) [CHEN2016B]

Comme pour toute évaluation de l'extension ganglionnaire, les seuls critères morphologiques ne sont pas suffisants ; cette constatation vaut d'ailleurs pour tous les cancers et toutes les localisations.

De plus, le groupe de travail souligne l'intérêt limité de l'imagerie pour l'appréciation de l'extension ganglionnaire en particulier en cas de pose d'une prothèse biliaire, induisant des remaniements inflammatoires locaux incluant des ganglions réactionnels pouvant être pris à tort pour des adénopathies métastatiques.

Des biopsies ganglionnaires obtenues par laparotomie ou laparoscopie doivent donc être proposées en cas de doute, en particulier en cas de présence de ganglions lombo-aortiques. Néanmoins, il faut connaître les limites de l'examen extemporané avec une sensibilité de 71 % mais une spécificité de 100 %. (NP2) [SCHWARZ2014]

### **3- Comment et quand rechercher des métastases osseuses, pulmonaires ou autres ?**

La détection des métastases hépatiques est fondamentale en raison de leur prévalence élevée, nettement supérieure à celle des métastases d'autres localisations, et des conséquences thérapeutiques et pronostiques. La prépondérance des métastases hépatiques dans l'adénocarcinome du pancréas est soulignée dans une étude de registre totalisant 13 233 patients ayant des métastases au moment du diagnostic ; dans cette série, la distribution des sites métastatiques était, par fréquence décroissante : le foie (77 %), les poumons (20 %), les ganglions à distance (9 %), les os (7 %) et le cerveau (0,7 %) (NP3) [OWEIRA2017]. Dans une méta-analyse ayant évalué l'intérêt de la laparoscopie pour la détection de métastases non visibles en TDM chez des malades considérés comme opérables, les métastases hépatiques constituaient le plus fréquent motif de non-résection (49,6 %), suivi par des métastases de site non spécifié (18,5 %) et les métastases péritonéales (17,4 %). (NP2) [TA2018]

Les métastases de localisation autres qu'hépatiques sont donc rares.

Les métastases thoraciques sont rares en l'absence d'autres contre-indications chirurgicales (lésions localement avancées ou autres localisations métastatiques) (NP2) [NORDBACK2004] car elles sont présentes dans 2 à 6 % des cas ((NP2) [NORDBACK2004] [PAPPAS2014]).

La prévalence des métastases osseuses est rare avec, dans une série de 323 malades ayant une tumeur localement avancée ou métastatique et préalablement traitée par chimiothérapie, 7 malades (2,2 %) avaient des métastases osseuses symptomatiques ou non. Les 7 malades avaient des métastases vertébrales mais d'autres localisations (membres, côtes, crane, hanche) étaient possibles. (NP4) [BORAD2009].

#### **6.4.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE**

Pour différencier métastases hépatiques et abcès, le meilleur examen est l'IRM (NP4). Le niveau de preuve des études disponibles est faible compte tenu de l'ancienneté des descriptions scanographiques et de l'absence d'examen de référence.

L'imagerie reste peu performante pour le diagnostic d'extension ganglionnaire quelle que soit la localisation et donc en particulier pour les ganglions para-aortiques. (NP4)

Il est rare qu'un adénocarcinome du pancréas soit, au diagnostic, métastatique isolément au niveau pulmonaire ou osseux. Les métastases pulmonaires sont détectées par la TDM thoracique systématique récente (< 4 semaines) (NP3). La détection des métastases osseuses peut être faite par l'analyse du rachis lors de la TDM thoraco-abdominale, éventuellement complétée par d'autres explorations s'il existe des signes d'appel. (NP4)

### 6.4.3. RECOMMANDATIONS

#### 1- Comment différencier métastases hépatiques et abcès ?

L'IRM est recommandée devant une ou des lésions focales hépatiques, en cas de doute entre abcès et métastases (Grade B).

En cas de doute persistant, une ponction-biopsie des lésions doit être proposée (Grade B).

#### 2- Bilan d'extension ganglionnaire

En cas de suspicion radiologique d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique (groupe 16), il est recommandé de réaliser des biopsies exérèses ganglionnaires chirurgicales (avec examen histologique extemporané ou standard) avant toute décision de résection de la tumeur primitive) (Grade B).

La TEP-FDG est une option pour apprécier le caractère métastatique de ganglions lombo-aortiques visibles en TDM. (avis d'experts).

#### 3- Comment et quand rechercher des métastases pulmonaires, osseuses ou autres ?

Une TDM thoracique récente (< 4 semaines) est recommandée pour détecter des métastases pulmonaires et servir d'examen de référence (Grade C).

Quelles que soient les données de la TDM thoraco-abdomino-pelvienne et de l'IRM (tumeur résécable ou non, maladie métastatique), il n'est pas recommandé de rechercher systématiquement des métastases osseuses ou d'autres localisations extra-abdominales. (avis d'experts).

## 6.5. Question 22 : Comment définir un adénocarcinome résécable, de résécabilité limite, localement avancé ?

### 6.5.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Pour les tumeurs non métastatiques, il existe plusieurs classifications définissant la résécabilité de l'adénocarcinome pancréatique. Toutes ces classifications sont basées sur la présence ou non de contact vasculaire et sa quantification. Le groupe de travail recommande d'utiliser la classification du NCCN, mise à jour en 2017 (avis d'experts) [NCCN2018].

Le compte rendu radiologique doit préciser pour chaque vaisseau les contacts vasculaires, leurs circonférences et leurs longueurs ((NP4) [ALHAWARY2014] [ALHAWARY2014A]). Différentes structures de compte rendu sont proposées dans la littérature et peuvent être utilisées ([NCCN2018] (NP3), ((NP 4) [ALHAWARY2014] [ALHAWARY2014A])).

La classification du NCCN, version 2018 (NP3), est présentée dans le tableau ci-dessous (Tableau 9).

En résumé :

- Une tumeur « résécable » est définie comme une lésion sans contact artériel (AH, TC, AMS, AHC), sans contact veineux (VMS, VP) ou avec un contact veineux sur moins de 180° de circonférence et sans irrégularité des contours ni déformation, permettant une reconstruction veineuse.
- Une tumeur « borderline » (ou de résécabilité limite) est définie par la présence d'au moins un critère parmi les suivants : contact sur moins de 180° de circonférence avec l'AMS ou le TC, contact sur moins de 180° de circonférence avec la VMS ou la VP responsable d'une déformation ou d'une irrégularité des contours, ou contact sur plus de 180° de circonférence avec la VMS ou la VP, ou thrombose veineuse permettant une reconstruction veineuse.
- Une tumeur « non résécable » localement avancée est définie par la présence d'au moins un critère parmi les suivants :
  - au niveau artériel, pour les lésions de la tête ou du processus unciné, contact sur plus de 180° de circonférence avec l'AMS ou le TC ou contact avec la première artère jéjunale ; pour les lésions du corps et de la queue, contact sur plus de 180° de circonférence avec l'AMS ou le TC, contact avec le TC associé à une atteinte aortique ;
  - au niveau veineux, reconstruction impossible ou occlusion longue de la VMS ou de la VP.

Le compte rendu de la TDM doit être structuré et standardisé ; les items pertinents pour la chirurgie permettant une optimisation de la prise en charge du patient sont présents dans 69-96 % des cas en cas de compte rendu structuré versus 25-43 % en l'absence de CR structuré (NP3) [BROOK2015].

Cette classification radiologique doit être pondérée par des critères liés à l'agressivité présumée de la tumeur ; il a été décrit 3 types de lésions « borderline résécable » (NP3) [ISAJI2018] : « borderline patient », « borderline biologique » (CA19-9 élevé) et « borderline anatomique ».

- Borderline patient : basé sur des critères liés au patient, qui sont définis dans la thématique 7.
- Borderline biologique : basé sur le taux de CA 19-9, en l'absence de diabète et d'ictère : le seuil de 500 U/mL est retenu, comme selon les recommandations de l'ASCO (NP3) [KHORANA2016], même si d'autres seuils ont été décrits dans la littérature.
- Borderline anatomique : basé sur les recommandations du National comprehensive cancer network (NP3) [NCCN2018], décrites ci-dessus, qui sont les recommandations les plus citées.

**Tableau 9 : Classification NCCN 2018 pour les tumeurs résécables, borderline et localement avancées**

	Résécable	Borderline	Localement avancé
<b>Artères</b>	Aucun contact	<b>Tête-crochet</b> Engainement AGD / AH AH < 180° AMS < 180° TC = 0°  <b>Corps-queue</b> AMS < 180° TC < 180° TC > 180° sans atteinte aortique et AGD	<b>Tête-crochet</b> AMS > 180° Atteinte TC Atteinte 1 <sup>ère</sup> branche jéjunale  <b>Corps-queue</b> AMS > 180° TC > 180° ou avec atteinte aortique
<b>Veines</b>	Contact < 180° Sans irrégularité ou déformation	VMS-TP Contact > 180° Ou irrégularité ou déformation Ou thrombose mais avec reconstruction possible  VCI: contact	Envahissement ou occlusion porte ou VMS sans possibilité de reconstruction  Contact avec branches jéjunales proximales (tête-crochet)

### 6.5.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Pour les tumeurs non métastatiques, une classification individualisant tumeur résécable, tumeur localement avancée (non résécable en l'état) et tumeur de résécabilité limite (ou potentiellement résécable ou borderline) permet de standardiser les indications thérapeutiques.

La classification la plus utilisée est celle du NCCN. Cette classification, purement anatomique, peut être complétée pour tenir compte des patients ayant une opérabilité limite (état général, comorbidité) et des tumeurs ayant un potentiel évolutif péjoratif (croissance rapide, suspicion de métastases non visibles, CA 19-9 élevé).

### 6.5.3. RECOMMANDATIONS

- 1) Il est recommandé de faire la TDM avant tout traitement, tout drainage biliaire et toute ponction pancréatique en raison du risque de pancréatite lié aux gestes endoscopiques et des artefacts liés à une prothèse biliaire (avis d'experts).
- 2) Il est recommandé d'utiliser la classification NCCN la plus récente pour définir un adénocarcinome résécable, de résécabilité limite ou localement avancé (avis d'experts).
- 3) Il est recommandé d'utiliser un compte rendu structuré pour la TDM évaluant la résécabilité locale (avis d'experts).
- 4) Pour la décision thérapeutique, prise en RCP, il est recommandé de ne pas utiliser comme seul élément décisionnel le résultat de la classification NCCN obtenue par la TDM, mais de tenir également compte de l'état général du patient, de la biologie tumorale (dosage des marqueurs tumoraux, évolutivité si disponible) et d'une évaluation gériatrique chez les patients âgés (> 75 ans) (avis d'experts).

## 6.6. Question 23 : Quelle est la place de la TEP-FDG dans la stadification initiale de l'adénocarcinome pancréatique ?

### 6.6.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les performances de la TEP-FDG pour l'extension ganglionnaire de l'adénocarcinome du pancréas sont assez médiocres dans la plupart des études disponibles ((NP2) [WANG2013B], (NP3) [KAUHANEN2009]). La méta-analyse de Wang et coll., portant sur 101 patients et 4 études n'ayant utilisé que la TEP non couplée à la TDM, a trouvé une sensibilité de la TEP-FDG de 64 % pour la détection de l'atteinte ganglionnaire (NP2) [WANG2013B]. En revanche, des études plus récentes ont montré des performances légèrement meilleures de la TEP-FDG pour l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire à distance du cancer du pancréas (atteinte ganglionnaire coélique et latéro-aortique) ((NP3) [WANG2014A], [CRIPPA2014], [ASAGI2013]). L'étude rétrospective de WANG, portant sur 79 patients, a trouvé une sensibilité et une exactitude égales à respectivement 53 % et 57 % pour la TEP-FDG (versus 17 % et 41 % pour la TDM) (NP2) [WANG2014].

En revanche, la TEP-FDG détecte des métastases non soupçonnées sur l'imagerie morphologique réalisée dans le bilan initial d'un adénocarcinome pancréatique. Ce taux de métastases occultes détectées par la TEP-FDG s'élève à 30 % des patients dans l'étude rétrospective de Chang et coll. (NP2) [CHANG2014]. Dans cette étude, parmi les 388 patients ayant un cancer du pancréas localement avancé et qui n'étaient pas métastatiques sur le bilan initial par TDM TAP, 33 % des patients (n = 128) avaient des lésions métastatiques sur la TEP (NP2) [CHANG2014]. Il s'agissait d'un site métastatique unique chez 61 % (n = 78) des patients. Le foie était le site métastatique le plus fréquent (56 % des patients), suivi par l'os (21 %), les adénopathies sus-claviculaires (18 %), le poumon et la plèvre (13 %), le péritoine (13 %), le médiastin (7,8 %) et la cavité pelvienne (5,5 %). Il faut toutefois noter que le risque de métastases était élevé dans cette série en raison du caractère localement avancé des tumeurs primitives. Cette distribution des sites métastatiques a été également décrite dans les études de Strobel et coll. et Wang et coll. ((NP3) [STROBEL2008] [WANG2014]). Dans l'étude prospective de Burge et coll., la TEP-FDG a identifié des métastases non soupçonnées ou douteuses sur l'imagerie morphologique chez 9 des 56 patients (localisations hépatiques chez 5 patients ; adénopathies cervicales, sus-claviculaires, para-aortiques ; os ; médiastin chez les 4 autres patients) (16 %) atteints d'un cancer du pancréas opérable ou d'une tumeur ampullaire (NP3) [BURGE2015]. La prépondérance des métastases hépatiques dans l'adénocarcinome du pancréas est également soulignée dans une étude de registre totalisant 13 233 patients ayant des métastases au moment du diagnostic (NP3) [OWEIRA2017] ; dans cette série, la distribution des sites métastatiques était, par fréquence décroissante : le foie (77 %), les poumons (20 %), les ganglions à distance (9 %), les os (7 %) et le cerveau (0,7 %). La prévalence de la carcinose péritonéale n'était pas disponible dans ce travail. Dans une méta-analyse (NP2) [TA2018] ayant évalué la laparoscopie pour la détection de métastases non visibles en TDM chez des malades considérés comme opérables, les métastases hépatiques étaient le plus fréquent motif de non-réséction (49,6 %), suivi par des métastases de site non spécifié (18,5 %) et des métastases péritonéales (17,4 %).

Dans la plupart des études, les performances de la TEP-FDG sont très satisfaisantes pour la détection des métastases à distance ((NP3) [BANG2006], [CHANG2014], [CRIPPA2014], [DIEDERICH2000], [FARMA2008], [HEINRICH2005], [KAUHANEN2009], [KIM2012], [WANG2013B], [WANG2014] [YONEYAMA2014]) avec des valeurs de sensibilité de 85 % à 89 % et de spécificité de 55 % à 100 %. Dans ce contexte de détection des métastases à distance, les performances de la TEP-FDG ont été comparées à celles de la TDM TAP dans plusieurs études et sont décrites comme supérieures ((NP3) [CHANG2014], [FARMA2008], [WANG2014]- (NP2) [TREADWELL2016]) ou comparables à cette dernière ((NP3) [KIM2012]). Dans l'étude rétrospective de Wang et coll., la sensibilité de la TEP-FDG pour la détection de métastases à distance chez 79 patients ayant un adénocarcinome pancréatique histologiquement prouvé, était plus élevée que celle de l'imagerie conventionnelle (TDM et radiographie de thorax respectivement égales à 60 % vs 24 %, p = 0,01) (NP3) [WANG2014]. Dans cette dernière étude, les métastases extra-pancréatiques (2 patients avec métastase ganglionnaire sus-claviculaire et 6 patients avec métastases péritonéales) ont été détectées par la TEP-FDG uniquement. Dans l'étude rétrospective de Farma et coll., ayant porté sur 82 patients inclus pour cancer du pancréas potentiellement résécable, la TEP-FDG a détecté des métastases chez 14 des 82 patients avec confirmation de métastases hépatiques chez 7 patients et détection de métastases non soupçonnées sur le bilan d'imagerie conventionnelle chez 7 autres patients (adénopathies sus-claviculaires, n = 2 ; lésions hépatiques, n = 2 ; implants péritonéaux, n = 2 ; adénopathie péri-oesophagienne, n = 1) (NP3) [FARMA2008]. En revanche, il n'existe pas de données suffisantes ayant comparé la TEP-FDG à l'IRM hépatique pour la

détection des métastases hépatiques (NP2) [TREADWELL2016]. Par ailleurs, il n'existe pas de données disponibles suffisantes sur les performances de la TEP-FDG en fonction du taux de CA 19-9.

Une modification de la stratégie thérapeutique induite par la TEP-FDG a été rapportée chez un peu plus de 10 % des patients dans le bilan initial d'un adénocarcinome pancréatique ((NP3) [BURGE2015], [CRIPPA2014], [HEINRICH2005], [WANG2014]). Cette modification de stratégie thérapeutique concernait 16 % des patients de l'étude prospective de Heinrich ayant inclus 59 patients présentant une lésion pancréatique a priori opérable sur les données d'un scanner abdominal (coupes de 1 à 3 mm) et d'une radiographie pulmonaire. Dans cette étude, la TEP-FDG a détecté des métastases à distance chez 13 patients et chez 5 d'entre eux, les métastases n'ont été détectées que sur la TEP (foie, rétro-péritoine, paroi abdominale, adénopathie cervicale, poumon) (NP3) [HEINRICH2005]. Dans l'étude de Wang et coll., la TEP au FDG a conduit en une annulation de la chirurgie chez 8 des 79 patients (10 %) chez qui elle avait été envisagée après une TDM abdominale et une radiographie pulmonaire (NP3) [WANG2014]. L'étude multicentrique anglaise récente de Ghaneh et coll. a trouvé une modification de stratégie thérapeutique induite par la TEP-FDG chez une proportion importante de patients (45 %) mais ce taux de modification de stratégie thérapeutique a été calculé sur l'ensemble des 540 patients de l'étude qui a inclus 261 patients ayant un adénocarcinome pancréatique et 269 patients ayant d'autres lésions pancréatiques bénignes ou malignes [GHANEH2018]. Chez les patients ayant un ADCP, ce taux était de 43 % (n = 111). De façon globale (tous diagnostics confondus), le principal changement de prise en charge lié à l'usage de la TEP-FDG était l'absence de résection (initialement envisagée après la TDM-TAP) chez 21 % (n = 61) des malades. Le motif de non-résection n'était pas précisé (NP3).

Ces études comparant la TDM-TAP à la TEP-FDG pour l'évaluation de la résécabilité ont pour point commun l'absence de critères de qualité concernant la TDM-TAP, examen par ailleurs indispensable à l'évaluation de l'extension loco-régionale, en particulier vasculaire. Ainsi dans l'étude multicentrique anglaise de Ghaneh et coll [GHANEH2018], un contrôle de la qualité des TDM TAP d'après les images natives n'était envisagé que pour 10 % des examens et une relecture des examens n'a été faite que pour 30 % des examens réalisés au moment de la publication du travail. De même, une relecture histologique n'avait été faite que chez 2/3 des centres participants (NP3).

Une étude récente ayant analysé les performances de la TEP IRM dans le bilan initial de 35 patients présentant un cancer du pancréas n'a pas montré de différence significative pour la détection des métastases à distance lorsqu'on la comparait à l'association TEP TDM et TDM TAP (NP3) [JOO2017].

Plusieurs études ont souligné l'intérêt d'évaluer la réponse métabolique en TEP-FDG après traitement d'induction ((NP3) [CHOI2010], [SAKANE2017]- (NP2) [KITAKA2013], [AKITA2017]). Chez 40 patients présentant un cancer du pancréas résécable, une diminution du SUV max tumorale de plus de 46 % entre la TEP initiale et la TEP de fin de traitement était associée à une bonne réponse histologique (NP2) [KITAKA2013]. L'étude rétrospective de Akita et coll. ayant porté sur 83 patients avec un cancer du pancréas résécable ou borderline a montré qu'une diminution relative de plus de 50 % du SUV max tumorale entre la TEP initiale et la TEP de fin de traitement d'induction était associée à une meilleure réponse histologique et une meilleure survie après résection (NP2) [AKITA2017]. Dans l'étude rétrospective de SAKANE et coll. ayant porté sur 25 patients ayant bénéficié d'une TEP-FDG avant et après la fin de la radiochimiothérapie néoadjuvante pour un cancer du pancréas, les paramètres volumétriques en TEP-FDG (volume tumoral métabolique « MTV » et total lesion glycolysis « TLG ») étaient significativement plus bas chez les patients ayant une réponse histologique sur la pièce opératoire que chez les patients non répondeurs [SAKANE2017] (NP3). La comparaison entre la TEP-FDG initiale et celle faite après traitement d'induction est donc susceptible d'aider à la décision chirurgicale.

Les auteurs insistent sur la nécessité de réaliser la TEP-FDG au moins 8 semaines après la fin de la radiothérapie pour éviter les phénomènes inflammatoires qui pourraient en fausser l'interprétation.

L'acquisition des examens TEP-FDG est réalisée selon les recommandations actuelles (NP3) [BOELLAARD2015] chez un patient dont la glycémie est normale au moment de l'injection du FDG, au mieux inférieure à 200 mg/dL. ((NP3) [JAHROMI2014] [CHUNG2015]).

### 6.6.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

La TEP au FDG présente de bonnes performances pour la stadification initiale de l'adénocarcinome pancréatique, en particulier pour l'extension ganglionnaire et métastatique à distance (NP3).

Toutefois, la TEP-FDG semble plus utile à la détection des métastases extra-hépatiques qu'à celle des métastases hépatiques qui représentent environ  $\frac{3}{4}$  des métastases présentes au diagnostic (NP2).

Le groupe de travail considère que pour la détection des métastases hépatiques, les performances de la TEP-FDG n'ont été comparées ni à celles de la TDM-TAP faite selon des modalités techniques adaptées, ni à celles de l'IRM.

En cas de cancer localement avancé et potentiellement résécable, la TEP-FDG réalisée dans le bilan initial et comparée à la TEP faite en fin de traitement d'induction est un des outils permettant l'évaluation de la réponse au traitement et peut donc constituer un élément utile s'il existe une perspective chirurgicale (NP3).

### 6.6.3. RECOMMANDATIONS

Une TEP-FDG n'est pas recommandée de façon systématique pour le bilan d'extension initial d'un cancer du pancréas non métastatique en TDM et en IRM. (Grade C).

En cas de cancer localement avancé et potentiellement résécable sur les données de la TDM, une TEP-FDG peut être proposée pour la recherche de métastase(s) non détectée(s) par la TDM et pour servir de référence lors de l'évaluation de la réponse tumorale au traitement d'induction. (avis d'experts).

## 6.7. Question 24 : Quelle est la place de la laparoscopie ou coelioscopie exploratrice ?

### 6.7.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

La laparoscopie a été proposée dans l'adénocarcinome du pancréas (ADCP), pour limiter le risque de laparotomie exploratrice du fait de métastases non détectées en imagerie (hépatiques ou péritonéales) contre-indiquant la résection, et pouvant retarder la chimiothérapie palliative en cas d'altération de l'état général ou de complications postopératoires.

Trois méta-analyses ont évalué la laparoscopie systématique dans le bilan d'extension de l'ADCP et des cancers péri-ampullaires.

La première publiée en 2010 a colligé 29 études (publiées de 1995 à 2008, totalisant 2 827 patients ayant un ADCP ou un cancer péri-ampullaire (distinction non disponible dans ce travail qui inclut également quelques tumeurs neuro-endocrines)) (NP2) [HARIHARAN2010]. La laparoscopie a découvert une contre-indication à la résection chez 26 % des patients (exceptionnellement une résection était faite en présence de métastase(s), en cas de tumeur endocrine par exemple). La sensibilité et la spécificité de la laparoscopie pour le diagnostic de non-résécabilité étaient respectivement de 64 % (IC-95 % : 61-66) et 99 % (IC-95 % : 99-100). La laparoscopie était associée à une augmentation du taux de résécabilité de 61 % à 80 %, soit une sous-estimation de la non-résécabilité par la laparoscopie chez 20 % des patients. L'échographie per-laparoscopique n'améliorait pas significativement la détection des métastases hépatiques (OR = 1,34 : IC-95 % = 0,7-22). La morbidité spécifique rapportée dans 9 études était très faible (15 malades, < 0,5 %). Un seul patient était décédé du fait de la laparoscopie (< 0,05 %).

La deuxième, publiée en 2016, a colligé 16 études (publiées de 1986 à 2014, totalisant 1 146 patients ayant un ADCP ou un cancer péri-ampullaire (distinction plus précise non faite)) (NP2) [ALLEN2016]. La sensibilité de la laparoscopie pour le diagnostic de non-résécabilité était globalement de 64 % (IC -95 % : 50-77 %). La probabilité de non-résécabilité chez les patients ayant une laparoscopie négative (normale) était de 20 % (IC-95 % : 0,15-0,27). La laparoscopie était donc associée à une augmentation du taux de résécabilité de 59 % à 80 %. Chez les patients ayant un ADCP, la sensibilité de la laparoscopie pour le diagnostic de non-résécabilité était de 68 % (IC-95 % : 41-87 %). La probabilité de résécabilité après une laparoscopie normale (négative) était de 82 % versus 60 % chez les patients n'ayant eu qu'une TDM objectivant une tumeur résécable.

La troisième, publiée en 2018, a colligé 15 études ayant inclus 2 776 patients (NP2) [TA2018]. Dans 12 études rapportant 1 756 patients ayant une maladie résécable sur les données de la TDM, la laparoscopie a détecté une maladie non-résécable chez 350 (20 %, extrêmes 14-38 %). Dans 3 études totalisant 242 patients avec une maladie localement avancée sur les données de la TDM, la laparoscopie a détecté des métastases chez 86 patients (36 %). Le taux d'échec de la laparoscopie pour la détection d'une maladie non-résécable était de 5 % (64/1 406).

Plusieurs études, non incluses dans les méta-analyses précédentes sauf une (NP4) [WHITE2008] (incluse dans la première), ont cherché à identifier un sous-groupe de patients chez qui le rendement de la laparoscopie pour le diagnostic de non-résécabilité serait plus élevé ;

- 1) Dans une étude de cohorte rétrospective ayant inclus 137 patients avec cancer péri-ampullaire (dont 114 ADCP) (NP4) [GARCEA2012], seule la taille de la tumeur (> 40 mm) était associée à une meilleure rentabilité de la laparoscopie (découverte d'une contre-indication à la résection = 31 % versus 16 % dans l'ensemble de la population,  $p < 0,05$ ). Aucune valeur biologique n'influaient sur les résultats de la laparoscopie.
- 2) Dans une cohorte monocentrique rétrospective ayant inclus 395 patients ayant un ADCP (dont 373 tumeurs céphaliques) (NP4) [MAITHEL2008], la laparoscopie a découvert une contre-indication à la résection chez 96 (24 %) patients (métastase hépatique = 60, péritonéale = 15, extension locorégionale = 21). Le taux sérique médian de CA 19-9 était de 131 U/ml (extrêmes : 0,7–118 315 U/ml) pour les tumeurs résécables versus 379 U/ml (extrêmes : 4,0–73,000 U/ml) pour les tumeurs non résécables ( $P = 0,003$ ). Il n'y avait pas de corrélation entre le taux sérique de CA 19-9 et la bilirubinémie. Un seuil de CA 19-9 sérique de 130 U/mL était associé à une sensibilité de 50 et une spécificité de 74 % pour le diagnostic de résécabilité : une tumeur non résécable était présente chez 38/144 (26 %) patients ayant un CA 19-9 sérique > 130 U/ml versus 13/118 patients (11,0 %) avec un CA 19-9 sérique < 130 U/ml ( $P = 0,003$ ). En

analyse multivariée, seul un CA 19-9 sérique > 130 U/ ml (HR 2,70, IC - 95 % CI 1,34–5,44; P = 0,005) était associé à la non-résécabilité.

- 3) Une étude de cohorte du même centre (NP4) [WHITE2008], publiée la même année et portant sur 838 patients ayant un ADCP, la rentabilité de la laparoscopie pour staging était de 16 % globalement, et avait diminué de 24 % en 1996 à 4 % en 2005. La rentabilité était plus élevée si l'imagerie de référence avait été faite en dehors de l'institution (17 % versus 8 %). Dans ce sous-groupe des patients explorés en dehors de l'institution, la détection des métastases était plus fréquente chez les patients ayant maigri sans définition précise (rentabilité : 22 %) et, en particulier, en cas de localisation corporéo-caudale (rentabilité : 29 %).
- 4) Dans une cohorte de 385 patients ayant un ADCP ou un cancer péri-ampullaire opérés par laparotomie d'emblée, 79 (21 %) avaient des métastases (foie, péritoine) (NP4) [SLAAR2011]. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de découverte de métastases étaient : la taille de la tumeur (par pas de 1 mm : OR = 1,43 IC-95 % : 1,16–1,76), un antécédent d'ictère (OR = 2,36 ; IC-95 % : 0,79–7,06) et une perte de poids (OR 1,28, 95 % CI 1,01–1,63 par doublement de nombre de kg). En cas de tumeur ≥ 3 cm et de perte de poids ≥ 10 kg (28 patients), ou de tumeur ≥ 4 cm et de perte de poids ≥ 5 kg (11 patients), le taux de patients ayant une métastase non vue en TDM était 43 % et 46 % respectivement.
- 5) Une étude de cohorte (NP4) [SCHNELLDORFER2014] a inclus 136 patients. Tous ont eu une laparoscopie pour adénocarcinome péri-ampullaire (ADCP = 82 %) avec un diagnostic de 3 (2 %) métastases non vues en imagerie. Lors de la laparotomie, 12 (9 %) métastases situées dans des zones « aveugles » de la laparoscopie (face postérieure du foie, fossette paraduodénale, jejunum proximal et arrière cavité des épiploons) ont été découvertes. Dans le même centre, le taux de découverte de métastases lors de la laparotomie d'emblée était de 11 % (15/138).

Sur ces données, il n'est pas possible de déterminer un seuil précis concernant la taille tumorale, le taux de CA 19-9 sérique, la localisation (céphalique versus corporéo-caudale) ou l'extension vasculaire qui pourrait faire indiquer formellement une laparoscopie.

Toutefois, la laparoscopie peut être indiquée de façon sélective, sur décision de RCP, chez un patient ayant une forte probabilité de métastase hépatique ou péritonéale non vue en imagerie (taille tumorale > 3-4 cm, envahissement vasculaire, CA 19-9 élevé avec un seuil proposé à 300, localisation gauche).

L'intérêt de la cytologie péritonéale per-opératoire par lavage systématique a été évalué dans une étude multicentrique (7 centres) (NP3) [SATOI2015] ayant inclus 984 patients ayant un ADCP résécable sans métastase, en particulier péritonéal, lors de la laparotomie. La survie globale des patients ayant une cytologie péritonéale positive (CY+ : 69 patients, 7 %) était significativement moins bonne que celle des patients CY- (survie médiane : 16 versus 25 mois ; survie globale à 3 ans 6 % vs 37 % ; p < 0,001). En analyse multivariée, une cytologie péritonéale négative était un facteur indépendant de bon pronostic. Au cours du suivi, les patients CY+ ont développé significativement plus de carcinose péritonéale (48 % vs 21 % ; p < 0,001). Il n'y avait pas de différence concernant le taux de récurrence sur les autres sites. Dans cette étude, la cytologie n'était pas analysée en extemporané.

L'échographie per-opératoire pour apprécier la résécabilité a été évaluée dans 2 études.

Une première (NP4) [BARABINO2011] a inclus 104 patients dont les 40 premiers avaient eu une laparoscopie avec échographie systématique, puis 64 patients ayant eu une laparoscopie avec échographie d'indication sélective (suspicion de métastases hépatiques ou de carcinose péritonéale ou lame d'ascite, tumeur > 4 cm, cancer corporéo-caudal). Dans le premier groupe, l'échographie a confirmé les données de la TDM chez tous les malades sauf 3 (3/40 = 7,5 %) chez qui l'intervention programmée (résection ou non) a été modifiée par les résultats de l'échographie. Dans le deuxième groupe, un patient du groupe défini par les auteurs comme résécabilité probable (1/46 = 2,2 %) a eu une laparotomie exploratrice et 9 patients du groupe défini comme résécabilité douteuse (n = 18) ont eu une résection (dont 5 sur les données de la laparoscopie avec échographie) et 9 une intervention palliative (dont 6 explorations laparoscopiques isolées).

L'échographie per-opératoire par laparotomie a été évaluée dans une cohorte de 76 patients (NP4) [KOLESNIK2015] dont 45 avec ADCP. L'échographie per-opératoire a découvert 9 métastases hépatiques dont 6 d'ADCP (6/45 = 13 %).

Toutes ces études sont rétrospectives et biaisées, y compris les 3 méta-analyses, par l'hétérogénéité du bilan d'imagerie fait avant la laparoscopie (aucune étude n'est suffisamment récente pour intégrer l'IRM avec séquences de diffusion), l'absence de systématisation de la technique de la laparoscopie et la variabilité des critères de résecabilité d'une équipe à l'autre.

### 6.7.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

La laparoscopie systématique détecte des métastases hépatiques, ou plus rarement péritonéales, chez 15-20 % des patients candidats à une pancréatectomie sur les données de la seule TDM thoraco-abdominopelvienne. (NP2)

La « rentabilité diagnostique » de la laparoscopie augmente en cas de tumeur volumineuse, ou localement avancée, ou corporéo-caudale et/ou associée à une élévation du CA 19-9 (> 200 UI/l en l'absence d'ictère). (NP3)

Il persiste après laparoscopie un risque de découvrir des métastases hépatiques ou péritonéales lors de la laparotomie chez 5 % à 10 % des malades. (NP3)

La rentabilité de la laparoscopie après évaluation par TDM et IRM incluant des séquences de diffusion n'est pas connue, mais probablement moindre qu'après la seule TDM.

L'intérêt de l'échoendoscopie per laparoscopique et celui de la cytologie péritonéale ne sont pas démontrés.

### 6.7.3. RECOMMANDATIONS

La laparoscopie systématique avant résection d'un adénocarcinome du pancréas n'est pas recommandée en raison de sa faible rentabilité (environ 10-15 %) après un bilan d'extension par TDM thoraco-abdominopelvienne et IRM hépatique de bonne qualité et l'existence de faux négatifs (métastases découvertes lors de la laparotomie) (Grade B).

La laparoscopie incluant l'exploration des zones « aveugles » peut être indiquée de façon sélective, sur décision de RCP, chez un patient ayant une forte probabilité de métastase hépatique ou péritonéale non détectable en imagerie (tumeur volumineuse ou localement avancée ou corporéo-caudale et/ou associée à une élévation du CA 19-9) (Grade C).

En l'absence de données suffisantes, il n'est pas possible d'émettre de recommandations sur la cytologie et l'échographie per-opératoire.

## 6.8. Références bibliographiques

### Références question 20 :

- [BALABAN2016] Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Mukherjee S, Crane CH, et al. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(22):2654-68.
- [BIPAT2005] Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, Bossuyt PM, Gouma DJ, Laméris JS, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29(4):438-45.
- [BLUEMKE1995] Bluemke DA, Cameron JL, Hruban RH, Pitt HA, Siegelman SS, Soyfer P, et al. Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. *Radiology*. 1995;197(2):381-5.
- [BHOSALE2015] Bhosale P, Le O, Balachandran A, Fox P, Paulson E, Tamm E. Quantitative and Qualitative Comparison of Single-Source Dual-Energy Computed Tomography and 120-kVp Computed Tomography for the Assessment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Comput Assist Tomogr*. 2015 Nov-Dec;39(6):907-13. doi: 10.1097/RCT.0000000000000295.
- [CASSINOTTO2013] Cassinotto C, Cortade J, Belleannée G, Lapuyade B, Terrebonne E, Vendrely V, et al. An evaluation of the accuracy of CT when determining resectability of pancreatic head adenocarcinoma after neoadjuvant treatment. *Eur J Radiol*. 2013;82(4):589-93.
- [DIECHL1998] Diehl SJ, Lehmann KJ, Sadick M, Lachmann R, Georgi M. Pancreatic cancer: value of dual-phase helical CT in assessing resectability. *Radiology*. 1998 ;206(2):373-8.
- [ELLSMERE2005] Ellsmere J, Mortelet K, Sahani D, Maher M, Cantisani V, Wells W, et al. Does multidetector-row CT eliminate the role of diagnostic laparoscopy in assessing the resectability of pancreatic head adenocarcinoma? *Surg Endosc*. 2005;19(3):369-73.
- [FRENEY1988] Freney PC, Marks WM, Ryan JA, Traverso LW. Pancreatic ductal adenocarcinoma: diagnosis and staging with dynamic CT. *Radiology*. 1988;166(1 Pt 1):125-33.
- [FRENEY1993] Freney PC, Traverso LW, Ryan JA. Diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma with dynamic computed tomography. *Ann J Surg*. 1993 ;165(5):600-6.
- [GLANT2011] Glant JA, Waters JA, House MG, Zyromski NJ, Nakeeb A, Pitt HA, et al. Does the interval from imaging to operation affect the rate of unanticipated metastasis encountered during operation for pancreatic adenocarcinoma? *Surgery*. 2011;150(4):607-16.
- [GOSHIMA2006] Goshima S, Kanematsu M, Kondo H, Yokoyama R, Miyoshi T, Kato H, Tsuge Y, Shiratori Y, Hoshi H, Onozuka M, Moriyama N, Bae KT. Pancreas: optimal scan delay for contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology*. 2006 Oct;241(1):167-74.
- [JEON2018] Jeon SK, Lee JM, Joo I, Lee DH, Ahn SJ, Woo H, et al. Magnetic resonance with diffusion-weighted imaging improves assessment of focal liver lesions in patients with potentially resectable pancreatic cancer on CT. *Eur Radiol*. 2018;28(8):3484-93.
- [KHORANA2017] Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(20):2324-2328.
- [KIM2017] Kim HW, Lee JC, Paik KH, Kang J, Kim YH, Yoon YS, et al. Adjunctive role of preoperative liver magnetic resonance imaging for potentially resectable pancreatic cancer. *Surgery*. 2017 ;161(6):1579-1587.
- [LEE2010] Lee JK, Kim AY, Kim PN, Lee MG, Ha HK. Prediction of vascular involvement and resectability by multidetector-row CT versus MR imaging with MR angiography in patients who underwent surgery for resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Radiol*. 2010 ;73(2):310-6.
- [MA2008] Ma X, Setty B, Uppot RN, Sahani DV. Multiple-detector computed tomographic angiography of pancreatic neoplasm for presurgical planning: comparison of low- and high-concentration nonionic contrast media. *J Comput Assist Tomogr*. 2008 Jul-Aug;32(4):511-7. doi: 10.1097/RCT.0b013e318133ffd12.
- [MANAK2009] Manak E, Merkel S, Klein P, Papadopoulos T, Bautz WA, Baum U, et al. Resectability of pancreatic adenocarcinoma: assessment using multidetector-row computed tomography with multiplanar reformations. *Abdom Imaging*. 2009;34(1):75-80.
- [MARIONAUDIBERT2018] Marion-Audibert AM, Vullierme MP, Ronot M, Mabrut JY, 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*. 2018;211(5):W217-W225.
- [MORAK2009] Morak MJ, Hermans JJ, Smeenk HG, Renders WM, Nuyttens JJ, Kazemier G, et al. Staging for locally advanced pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(9):963-8.
- [NCCN2018] NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology : Pancreatic adenocarcinoma Version 1.2019 – November 8,2018 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/recently\\_updated.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx)
- [NORDBACK2004] Nordback I, Saaristo R, Piironen A, Sand J. Chest computed tomography in the staging of pancreatic and periampullary carcinoma. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(1):81-6.
- [OWEIRA2017] Oweira H, Petrausch U, Helbling D, Schmidt J, Mannhart M, Mehrabi A, et al. Prognostic value of site-specific metastases in pancreatic adenocarcinoma: A Surveillance Epidemiology and End Results database analysis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(10):1872-1880.
- [PAPPAS2014] Pappas SG, Christians KK, Tolat PP, Mautz AP, Lal A, McElroy L, et al. Staging chest computed tomography and positron emission tomography in patients with pancreatic adenocarcinoma: utility or futility? *HPB (Oxford)*. 2014;16(1):70-4.
- [PROKESCH2002] Prokesch RW, Chow LC, Beaulieu CF, Nino-Murcia M, Mindelzun RE, Bammer R, et al. Local staging of pancreatic carcinoma with multi-detector row CT: use of curved planar reformations initial experience. *Radiology*. 2002;225(3):759-65.
- [QAYYUM2017] Qayyum A, Tamm EP, Kamel IR, Allen PJ, Arif-Tiwari H, Chernyak V, Gonda TA, Grajo JR, Hindman NM, Horowitz JM, Kaur H, McNamara MM, Noto RB, Srivastava PK, Lalani T. ACR Appropriateness Criteria- Staging of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Expert Panel on Gastrointestinal Imaging. *J Am Coll Radiol*. 2017 Nov;14(11S):S560-S569
- [SANJEEVI2016] Sanjeevi S, Ivanics T, Lundell L, Kartalis N, Andrén-Sandberg Å, Blomberg J, et al. Impact of delay between imaging and treatment in patients with potentially curable pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2016;103(3):267-75.

[SELL2018] Sell NM, Fong ZV, Del Castillo CF, Qadan M, Warshaw AL, Chang D, Lillemoe KD, Ferrone CR. Staging Laparoscopy Not Only Saves Patients an Incision, But May Also Help Them Live Longer. *Ann Surg Oncol*. 2018 Apr;25(4):1009-1016

[SOMERS2017] Somers I, Bipat S. Contrast-enhanced CT in determining resectability in patients with pancreatic carcinoma: a meta-analysis of the positive predictive values of CT. *Eur Radiol*. 2017;27(8):3408-3435.

[TA2018] Ta R, O'Connor DB, Sulistijo A, Chung B, Conlon KC. The Role of Staging Laparoscopy in Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Surg*. 2018 [Epub ahead of print].

[TAMBURRINO2016] Tamburrino D, Riviere D, Yaghoobi M, Davidson BR, Gurusamy KS. Diagnostic accuracy of different imaging modalities following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 ;9:CD011515.

[TOFT2017] Toft J, Hadden WJ, Laurence JM, Lam V, Yuen L, Janssen A, et al. Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol*. 2017;92:17-23.

[TREADWELL2016] Treadwell JR, Zafar HM, Mitchell MD, Tipton K, Teitelbaum U, Jue J. Imaging Tests for the Diagnosis and Staging of Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. *Pancreas*. 2016;45(6):789-95.

[WALTERS2011] Walters DM, Lapar DJ, de Lange EE, Sarti M, Stokes JB, Adams RB, et al. Pancreas-protocol imaging at a high-volume center leads to improved preoperative staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(10):2764-71.

[WHITE2008] White R, Winston C, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin W, Fong Y, et al. Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms. *J Am Coll Surg*. 2008 ;206(3):445-50.

[ZHAO2009] Zhao WY, Luo M, Sun YW, Xu Q, Chen W, Zhao G, et al. Computed tomography in diagnosing vascular invasion in pancreatic and periampullary cancers: a systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009;8(5):457-64.

#### Références question 21 :

[BALCI1999] Balci NC, Semelka RC, Noone TC, Siegelman ES, de Bock BO, Brown JJ, et al. Pyogenic hepatic abscesses: MRI findings on T1- and T2-weighted and serial gadolinium-enhanced gradient-echo images. *J Magn Reson Imaging*. 1999;9(2):285-90.

[BORAD2009] Borad MJ, Saadati H, Lakshminpathy A, Campbell E, Hopper P, Jameson G, et al. Skeletal Metastases in Pancreatic Cancer: A Retrospective Study and Review of the Literature. *Yale J Biol Med*. 2009;82(1):1-6.

[CHEN2016B] Chen FM, Ni JM, Zhang ZY, Zhang L, Li B, Jiang CJ. Presurgical Evaluation of Pancreatic Cancer: A Comprehensive Imaging Comparison of CT Versus MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 ;206(3):526-35.

[CHOI2013A] Choi SH, Lee CH, Kim BH, Lee J, Choi JW, Park YS, et al. "Nondefect" of arterial enhancing rim on hepatobiliary phase in 3.0-T gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced liver magnetic resonance imaging: distinguishing hepatic abscess from metastasis. *J Comput Assist Tomogr*. 2013;37(6):849-55.

[CHOI2017] Choi SY, Kim YK, Min JH, Cha DI, Jeong WK, Lee WJ. The value of gadoxetic acid-enhanced MRI for differentiation

between hepatic microabscesses and metastases in patients with periampullary cancer. *Eur Radiol*. 2017;27(10):4383-93.

[NORDBACK2004] Nordback I, Saaristo R, Piironen A, Sand J. Chest computed tomography in the staging of pancreatic and periampullary carcinoma. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(1):81-6.

[OWEIRA2017] Oweira H, Petrusch U, Helbling D, Schmidt J, Mannhart M, Mehrabi A, et al. Prognostic value of site-specific metastases in pancreatic adenocarcinoma: A Surveillance Epidemiology and End Results database analysis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(10):1872-1880.

[PAPPAS2014] Pappas SG, Christians KK, Tolat PP, Mautz AP, Lal A, McElroy L, et al. Staging chest computed tomography and positron emission tomography in patients with pancreatic adenocarcinoma: utility or futility? *HPB (Oxford)*. 2014;16(1):70-4.

[PARK2013] Park HJ, Kim SH, Jang KM, Lee SJ, Park MJ, Choi D. Differentiating hepatic abscess from malignant mimickers: value of diffusion-weighted imaging with an emphasis on the periphery of the lesion. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38(6):1333-41.

[PEDRAZZOLI2015] Pedrazzoli S. Extent of lymphadenectomy to associate with pancreaticoduodenectomy in patients with pancreatic head cancer for better tumor staging. *Cancer Treat Rev*. 2015 Jul;41(7):577-87.

[SCHWARZ2014] Schwarz L, Lupinacci RM, Svrcek M, Lesurtel M, Bubenheim M, Vuarneison H, et al. Para-aortic lymph node sampling in pancreatic head adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2014;101(5):530-8.

[TA2018] Ta R, O'Connor DB, Sulistijo A, Chung B, Conlon KC. The Role of Staging Laparoscopy in Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Surg*. 2018 [Epub ahead of print].

[TSENG2014] Tseng DS, van Santvoort HC, Fegrachi S, Besselink MG, Zuihoff NP, Borel Rinkes IH, et al. Diagnostic accuracy of CT in assessing extra-regional lymphadenopathy in pancreatic and peri-ampullary cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surgical Oncology*. 2014;23(4):229-35.

[WANG2013B] Wang Z, Chen JQ, Liu JL, Qin XG, Huang Y. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(29):4808-17.

#### Références question 22 :

[ALHAWARY2014] Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology*. 2014;270(1):248-60.

[ALHAWARY2014A] Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. *Gastroenterology*. 2014;146(1):291-304.e1.

[BROOK2015] Brook OR, Brook A, Vollmer CM, Kent TS, Sanchez N, Pedrosa I. Structured reporting of multiphasic CT for pancreatic cancer: potential effect on staging and surgical planning. *Radiology*. 2015;274(2):464-72.

[ISAJI2018] Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-Del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatol*. 2018;18(1):2-11.

[KHORANA2016] Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2541-56.

[NCCN2018] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : Pancreatic adenocarcinoma Version 1.2019 – November 8,2018 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/recently\\_updated.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx)

#### Références question 23 :

[AKITA2017] Akita H, Takahashi H, Ohigashi H, Tomokuni A, Kobayashi S, Sugimura K, et al. FDG-PET predicts treatment efficacy and surgical outcome of pre-operative chemoradiation therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(6):1061-67.

[ASAGI2013] Asagi A, Ohta K, Nasu J, Tanada M, Nadano S, Nishimura R, et al. Utility of contrast-enhanced FDG-PET/CT in the clinical management of pancreatic cancer: impact on diagnosis, staging, evaluation of treatment response, and detection of recurrence. *Pancreas*. 2013;42(1):11-9.

[BANG 2006] Bang S, Chung HW et al. The clinical usefulness of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis, staging, and response evaluation after concurrent chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Nov-Dec;40(10):923-9.

[BOELLAARD2015] Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 ;42(2):328-54.

[BURGE2015] Burge ME, O'Rourke N, Cavallucci D, Bryant R, Francesconi A, Houston K, et al. A prospective study of the impact of fluorodeoxyglucose positron emission tomography with concurrent non-contrast CT scanning on the management of operable pancreatic and peri-ampullary cancers. *HPB (Oxford)*. 2015;17(7):624-31.

[CHANG2014] Chang JS, Choi SH, Lee Y, Kim KH, Park JY, Song SY, et al. Clinical usefulness of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with locally advanced pancreatic cancer planned to undergo concurrent chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014

[CHOI2010] Choi M, Heilbrun LK, Venkatramanamoorthy R, Lawhorn-Crews JM, Zalupski MM, Shields AF. Using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to monitor clinical outcomes in patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol*. 2010;33(3):257-61.

[CHUNG2015] Chung KH, Park JK, Lee SH, Hwang DW, Cho JY, Yoon YS, et al. Lower maximum standardized uptake value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography coupled with computed tomography imaging in pancreatic ductal adenocarcinoma patients with diabetes. *American Journal of Surgery*. 2015;209(4):709-16.

[CRIPPA2014] Crippa S, Salgarello M, Laiti S, Partelli S, Castelli P, Spinelli AE, et al. The role of (18)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in resectable pancreatic cancer. *Digestive & Liver Disease*. 2014;46(8):744-9.

[DIEDERICHS2000] Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Glasbrenner B, Glatting G, Brambs HJ, Beger HG, Reske SN. Values and limitations of 18F-fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography with preoperative evaluation of patients with pancreatic masses. *Pancreas*. 2000 Mar;20(2):109-16.

[FARMA2008] Farma JM, Santillan AA, Melis M, Walters J, Belinc D, Chen DT, et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in

patients with pancreatic neoplasms. *Annals of Surgical Oncology*. 2008;15(9):2465-71.

[HEINRICH2005] Heinrich S, Goerres GW, Schäfer M, Sagmeister M, Bauerfeind P, Pestalozzi BC et al Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg*. 2005 Aug;242(2):235-43

[JAHROMI2014] Jahromi H et al. Impact of Plasma Glucose Level at the Time of Fluorodeoxyglucose Administration on the Accuracy of FDG-PET/CT in the Diagnosis of Pancreatic Lesions. 2014 Oct 1;12(4):e16429.

[JOO2017] Joo I, Lee JM, Lee DH, Lee ES, Paeng JC, Lee SJ, et al. Preoperative Assessment of Pancreatic Cancer with FDG PET/MR Imaging versus FDG PET/CT Plus Contrast-enhanced Multidetector CT: A Prospective Preliminary Study. *Radiology*. 2017;282(1):149-159.

[KAUHANEN2009] Kauhanen SP, Komar G, Seppänen MP, Dean KI, Minn HR, Kajander SA, et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2009;250(6):957-63.

[KIM2012] Kim MJ, Lee KH, Lee KT, Lee JK, Ku BH, Oh CR, et al. The value of positron emission tomography/computed tomography for evaluating metastatic disease in patients with pancreatic cancer. *Pancreas*. 2012;41(6):897-903.

[KITAKA2013] Kittaka H, Takahashi H, Ohigashi H, Gotoh K, Yamada T, Tomita Y, et al. Role of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in predicting the pathologic response to preoperative chemoradiation therapy in patients with resectable T3 pancreatic cancer. *World J Surg*. 2013;37(1):169-78.

[GHANEH2018] Ghaneh P, Hanson R, Titman A, Lancaster G, Plumpton C, Lloyd-Williams H, Yeo ST, Edwards RT, Johnson C, Abu Hilal M, Higginson AP, Armstrong T, Smith A, Scarsbrook A, McKay C, Carter R, Sutcliffe RP, Bramhall S, Kocher HM, Cunningham D, Pereira SP, Davidson B, Chang D, Khan S, Zealley I, Sarker D, Al Sarireh B, Charnley R, Lobo D, Nicolson M, Halloran C, Raraty M, Sutton R, Vinjamuri S, Evans J, Campbell F, Deeks J, Sanghera B, Wong WL, Neoptolemos JP. PET-PANC: multicentre prospective diagnostic accuracy and health economic analysis study of the impact of combined modality 18fluorine-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography with computed tomography scanning in the diagnosis and management of pancreatic cancer. *Health Technol Assess*. 2018 Feb;22(7):1-114. doi: 10.3310/hta22070.

[OWEIRA2017] Oweira H, Petrusch U, Helbling D, Schmidt J, Mannhart M, Mehrabi A, et al. Prognostic value of site-specific metastases in pancreatic adenocarcinoma: A Surveillance Epidemiology and End Results database analysis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(10):1872-1880.

[SAKANE2017] Sakane M, Tatsumi M, Hori M, Onishi H, Tsuboyama T, Nakamoto A, et al. Volumetric parameters of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-d-glucose positron emission tomography/computed tomography can predict histopathologic treatment response after neoadjuvant chemoradiotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Radiol*. 2017;94:64-69.

[STROBEL2008] Strobel K, Heinrich S, Bhure U, Soyka J, Veit-Haibach P, Pestalozzi BC, et al. Contrast-enhanced 18F-FDG PET/CT: 1-stop-shop imaging for assessing the resectability of pancreatic cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(9):1408-13.

[TA2018] Ta R, O'Connor DB, Sulistijo A, Chung B, Conlon KC. The Role of Staging Laparoscopy in Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Surg*. 2018 [Epub ahead of print].

[TREADWELL2016] Treadwell JR, Zafar HM, Mitchell MD, Tipton K, Teitelbaum U, Jue J. Imaging Tests for the Diagnosis and Staging of Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. *Pancreas*. 2016;45(6):789-95.

[WANG2013B] Wang Z, Chen JQ, Liu JL, Qin XG, Huang Y. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(29):4808-17.

[WANG2014] Wang XY, Yang F, Jin C, Guan YH, Zhang HW, Fu DL. The value of 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography on the pre-operative staging and the management of patients with pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2014;61(135):2102-9.

[WANG2014A] Wang XY, Yang F, Jin C, Fu DL. Utility of PET/CT in diagnosis, staging, assessment of resectability and metabolic response of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(42):15580-9.

[YONEYAMA2014] Yoneyama T, Tateishi U, Endo I, Inoue T. Staging accuracy of pancreatic cancer: comparison between non-contrast-enhanced and contrast-enhanced PET/CT. *Eur J Radiol*. 2014;83(10):1734-9.

#### Références question 24 :

[ALLEN2016] Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, Kalia A, Davidson BR. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD009323.

[BARABINO2011] Barabino M, Santambrogio R, Pisani Ceretti A, Scalzone R, Montorsi M, Opocher E. Is there still a role for laparoscopy combined with laparoscopic ultrasonography in the staging of pancreatic cancer? *Surg Endosc*. 2011;25(1):160-5.

[GARCEA2012] Garcea G, Cairns V, Berry DP, Neal CP, Metcalfe MS, Dennison AR. Improving the diagnostic yield from staging laparoscopy for periampullary malignancies: the value of

preoperative inflammatory markers and radiological tumor size. *Pancreas*. 2012;41(2):233-7.

[HARIHARAN2010] Hariharan D, Constantinides VA, Froeling FE, Tekkis PP, Kocher HM. The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the preoperative staging of pancreatico-biliary cancers--A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(10):941-8.

[KOLESNIK2015] Kolesnik O, Lukashenko A, Shudrak A, Golovko T, Lavryk G, Huralevych J. Intraoperative ultrasonography in pancreatic surgery: staging and resection guidance. *Exp Oncol*. 2015;37(4):285-91.

[MAITHEL2008] Maithel SK, Maloney S, Winston C, Gönen M, D'Angelica MI, Dematteo RP, et al. Preoperative CA 19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(12):3512-20.

[SATOI2015] Satoi S, Murakami Y, Motoi F, Uemura K, Kawai M, Kurata M, et al. Reappraisal of peritoneal washing cytology in 984 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent margin-negative resection. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(1):6-14.

[SCHNELLDORFER2014] Schnellendorfer T, Gagnon AI, Birkett RT, Reynolds G, Murphy KM, Jenkins RL. Staging laparoscopy in pancreatic cancer: a potential role for advanced laparoscopic techniques. *J Am Coll Surg*. 2014;218(6):1201-6.

[SLAAR2011] Slaar A, Eshuis WJ, van der Gaag NA, Nio CY, Busch OR, van Gulik TM, et al. Predicting distant metastasis in patients with suspected pancreatic and periampullary tumors for selective use of staging laparoscopy. *World J Surg*. 2011;35(11):2528-34.

[TA2018] Ta R, O'Connor DB, Sulistijo A, Chung B, Conlon KC. The Role of Staging Laparoscopy in Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Surg*. 2018 [Epub ahead of print].

[WHITE2008] White R, Winston C, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin W, Fong Y, et al. Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms. *J Am Coll Surg*. 2008;206(3):445-50.

## 7. THÉMATIQUE 5 : TRAITEMENT DES SYMPTÔMES OBSTRUCTIFS

### 7.1. Questions traitées dans cette thématique

Question 25 : Quelles sont les indications du drainage biliaire avant chirurgie à visée curative ?

Question 26 : Quelles doivent être les modalités techniques du drainage biliaire avant chirurgie à visée curative ?

Question 27 : Quelles sont les indications du drainage biliaire avant traitement néo-adjuvant ou d'induction ?

Question 28 : Quelles doivent être les modalités techniques du drainage biliaire avant traitement néo-adjuvant ou d'induction ?

Question 29 : Quelles sont les indications et les modalités techniques du drainage biliaire en cas de traitement palliatif ?

Question 30 : Quelles sont les indications d'un traitement endoscopique ou chirurgical d'une sténose duodénale ?

Question 31 : Mécanismes et traitements des douleurs.

### 7.2. Sélection bibliographique

#### 7.2.1. QUESTIONS 25 A 29

##### ❖ Équation de recherche bibliographique

Les questions 25 à 29 portant sur le drainage biliaire, une seule équation de recherche a été construite pour y répondre. La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007 – 2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (Équation 13).

La recherche a été complétée par la revue des références contenues dans les articles.

##### ❖ Critères de sélection des études

Population : patients adultes

Pathologie concernée : adénocarcinome du pancréas résécable

Type de technique concernée : drainage biliaire préopératoire

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas

Critères de jugement retenus : complications et mortalité postopératoire, carcinose péritonéale, survie, ré-intervention, perméabilité prothétique

##### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 171 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 109 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- hors sujet ;
- pathologies non retenues : études sur ampullomes, cancers du hile ;
- population : études avec un nombre de patients/effectif inclus insuffisant ;
- type d'études non retenues : revues non systématiques, points techniques.

Par la suite, 49 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 13 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 30 références complémentaires ont été intégrées principalement issues des références bibliographiques des articles sélectionnés (dont 4 provenant d'autres équations de recherche du projet).

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 43 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 7.2.2. QUESTION 30

#### ❖ Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007 – 2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (Équation 14).

**La recherche a été complétée par la revue des références contenues dans les articles.**

#### ❖ Critères de sélection des études

Population : patients adultes

Pathologie concernée : adénocarcinome du pancréas

Types de techniques concernées :

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas

Critères de jugement retenus :

#### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 24 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 12 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- hors sujet ;
- population : études avec un nombre de patients/effectif inclus insuffisant.

Par la suite, 12 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; aucun article n'a donc été conservé pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 8 références complémentaires ont été intégrées principalement issues des références bibliographiques des articles sélectionnés (dont un provenant d'une autre équation de recherche du projet).

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 8 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 7.2.3. QUESTION 31

#### ❖ Équation de recherche bibliographique

#### ❖ Critères de sélection des études

#### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

### 7.3. Question 25 : Quelles sont les indications du drainage biliaire avant chirurgie à visée curative ?

#### 7.3.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Un drainage biliaire préopératoire est fréquemment réalisé dans la prise en charge des cancers du pancréas avec ictère. Cette pratique permet de réduire les symptômes (prurit, anorexie...) et « préparer » ainsi le patient à l'intervention chirurgicale lorsque la tumeur est jugée résectable. Si l'existence d'une angiocholite, d'un retentissement clinico-biologique lié à l'ictère justifie un drainage biliaire préopératoire, le bénéfice de cette pratique en cas d'ictère sans critère de gravité est toutefois remis en question dans la littérature.

L'impact de l'hyperbilirubinémie sur le taux de complication postopératoire semble en effet faible. Une étude rétrospective multicentrique française, incluant 1 200 résections pancréatiques, dont certaines sans drainage biliaire préalable, trouvait en analyse multivariée un surrisque de transfusion per-opératoire uniquement si le taux de bilirubine était supérieur à 250  $\mu\text{mol/L}$  (OR = 2,00 ; 95 % IC, 1,34-2,98  $p < 0,001$ ) et la survenue d'une complication grave (clavien-dindo III-IV) était plus fréquente si le taux de bilirubine excédait 300  $\mu\text{mol/L}$  (OR = 1,61 ; 95 % IC 1,04-2,50  $p = 0,034$ ). Par contre, la présence d'une bilirubinémie  $< 250 \mu\text{mol/L}$  et la présence d'une prothèse biliaire n'étaient pas associées à une augmentation de la morbidité. Dans ce travail, l'insuffisance rénale définie par une clairance de la créatininémie selon MDRD  $< 60 \text{ mL/Min/1,73m}^2$  était également un facteur de risque indépendant de complications sévères mais la cause de l'insuffisance rénale (liée ou non à la sévérité de l'ictère) n'était pas disponible. (NP4) [SAUVANET2015]

Une étude rétrospective italienne récente a comparé 1 500 malades présentant une affection bénigne ou maligne de la tête du pancréas résectable, répartis en 3 groupes : un groupe ictérique stenté en préopératoire ( $n = 714$ ), un groupe ictérique non-stenté ( $n = 258$ ) et un groupe non-ictérique non-stenté ( $n = 528$ ). Les auteurs ont constaté plus de complications dans le groupe stenté par rapport aux 2 autres groupes (63,7 % vs 57,8 % et 53,8 %,  $p = 0,010$ , OR 2,7, 95 % CI 1,3 – 5,8), du fait d'une augmentation des complications infectieuses dans ce groupe (OR 3,84, 95 % CI 2,17 – 6,81). En revanche, les patients du groupe ictérique non-stenté présentant une hyperbilirubinémie  $> 128 \mu\text{mol/L}$  ont développé plus de complications postopératoires que les patients non stentés avec une bilirubinémie  $< 128 \mu\text{mol/L}$  (OR 11,3, 95 % CI 6,1 – 21,1), mais plus de complications que les patients du groupe stenté (72,2 % vs 63,7 %,  $p = 0,009$ ) du fait notamment d'une augmentation des taux de reprises chirurgicales (17,6 % vs 8,7 %,  $p = 0,004$ ) et d'hémorragies (20,4 % vs 12,3 %,  $p = 0,032$ ). (NP4) [DEPASTENA2018]

Plusieurs méta-analyses analysant l'effet d'un drainage préopératoire sur la survenue de complications postopératoires confirmaient l'absence de bénéfice d'un drainage préopératoire. La méta-analyse la plus récente publiée, incluant 22 études rétrospectives et 3 études randomisées (6 214 patients), objectivait que réaliser un drainage biliaire préopératoire, percutané ou endoscopique, augmentait le taux de complications globales (odds ratio : 1,40 ; 95 % CI : 1,14–1,72 ;  $p = 0,002$ ) et le taux d'infection de paroi (odds ratio : 1,94 ; 95 % CI : 1,48–2,53 ;  $p < 0,00001$ ). Cette méta-analyse ne mettait pas en évidence d'augmentation significative de la mortalité postopératoire, du taux de fistule ou du taux d'abcès profond (NP1) [SCHEUFLE2017]. Une autre méta-analyse incluant 6 études randomisées (2 par voie endoscopique et 4 par voie percutanée) était en faveur d'une augmentation du taux de complication grave (Clavien Dindo III IV) avec le drainage sans majoration de la mortalité postopératoire (NP1) [FANG2013]. L'étude prospective randomisée multicentrique ayant inclus le plus de patients comparait drainage préopératoire endoscopique (102 patients) par prothèse plastique versus chirurgie d'emblée (94 patients), chez des patients ayant un cancer pancréatique avec une bilirubinémie comprise entre 40 et 250  $\mu\text{mol/L}$ . Les taux de complications graves étaient de 39 % (37 patients) dans le bras chirurgie d'emblée et 74 % (75 patients) dans le bras drainage biliaire (risque relatif dans le bras chirurgie d'emblée, 0,54 ; 95 % confidence interval [CI], 0,41 à 0,71 ;  $p < 0,001$ ). Le taux de complication liée à la procédure de drainage était élevé (46 %), probablement du fait du caractère multicentrique de l'étude et de l'utilisation de prothèses plastiques. (NP1) [VANDERGAAG2010]

L'augmentation du taux d'infection peut s'expliquer par une contamination plus fréquente de la bile après réalisation d'un drainage biliaire endoscopique rétrograde que spontanée : 65-100 % après drainage endoscopique ((NP4) [FUJII2015]), 81 % chez les patients à « haut risque » d'infection (drainage biliaire endoscopique ou adénocarcinome ampullaire) versus 12 % chez les patients à « bas risque » ((NP4) [SOURROUILLE2013]). En cas de drainage biliaire préopératoire, une antibioprophylaxie systématique de 5 jours, adaptée si besoin à l'antibiogramme sur biculture systématique, pourrait diminuer le taux de complication infectieuse postopératoire (NP4) [SOURROUILLE2013].

### 7.3.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Le drainage biliaire préopératoire augmente globalement la morbidité de la duodéno pancréatectomie céphalique (NP1), en particulier le taux de complications infectieuses (NP2), sauf si le taux de bilirubine est supérieur à un seuil qui dans la littérature est compris entre 130  $\mu\text{mol/L}$  et 250  $\mu\text{mol/L}$  (NP2).

Au-dessus de ce seuil de bilirubine, le taux de complications sévères (Clavien III-IV) est augmenté (NP3).

En revanche, la présence d'un stent n'augmente pas le risque de complications sévères après DPC (NP2).

### 7.3.3. RECOMMANDATIONS

Avant chirurgie à visée curative :

- Le drainage systématique par stent biliaire trans-tumoral préopératoire n'est pas recommandé du fait de l'augmentation significative du risque de complications postopératoires, en particulier chez un patient non ictérique ou ayant un ictère modéré ( $< 130 \mu\text{mol/l}$ ) à la condition que l'état nutritionnel soit satisfaisant et que le patient puisse être opéré rapidement (Grade C).
- Il est recommandé de réserver le drainage biliaire aux patients ayant un ictère associé à au moins une des conditions suivantes : hyperbilirubinémie supérieure à un seuil compris entre 130 et 250  $\mu\text{mol/l}$  selon les études (Grade C), angiocholite, insuffisance rénale liée à l'hyperbilirubinémie et nécessité de différer la chirurgie (bilan d'opérabilité, renutrition, chimiothérapie néoadjuvante) (avis d'experts).
- Chez les patients ayant un taux de bilirubine compris entre 130 et 250  $\mu\text{mol/l}$ , les indications du drainage biliaire sont fonction du délai attendu pour la chirurgie et de l'état nutritionnel du patient (avis d'experts).

En cas de pancréatectomie chez un patient ayant une prothèse biliaire, il est recommandé de prélever la bile en per-opératoire pour examen bactériologique et d'adapter l'antibioprophylaxie (avis d'experts).

## 7.4. Question 26 : Quelles doivent être les modalités techniques du drainage biliaire avant chirurgie à visée curative ?

### 7.4.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### Abord endoscopique ou percutané ?

La voie d'abord endoscopique rétrograde trans-papillaire est la plus utilisée dans cette indication. En effet, le drainage biliaire par voie percutanée est associé à un risque de complication plus important. Si l'on considère les résultats d'une étude rétrospective sur un registre américain incluant 7 445 drainages endoscopiques et 1 690 percutanés, le taux de complication était respectivement de 8,6 % et 12,3 % globalement, 2,9 % et 6,2 % si l'on considérait les cancers pancréatiques exclusivement (NP4) [INAMDAR2016]. La réalisation d'un drainage percutané est associée à un risque de dissémination péritonéale plus important dans plusieurs séries évaluant ces techniques dans la prise en charge des cholangiocarcinomes (hilaires et intra-pancréatiques). De même, ce risque majoré de carcinose péritonéale a été constaté dans une série rétrospective portant exclusivement sur des cancers pancréatiques. L'étude de Uemura et coll. rapportait ainsi un taux de carcinose péritonéale postopératoire (après pancréatectomie) de 23 % dans le groupe « drainage percutané » (n = 166), 10 % dans le groupe « drainage endoscopique » (n = 407 ; p < 0,001) et 11 % dans le groupe « sans drainage » (n = 359 ; p = 0,001). La survie médiane globale était moindre dans le groupe « drainage percutané » en comparaison avec l'abord endoscopique ou l'absence de drainage biliaire, respectivement 16,7 mois, 22,3 mois (p = 0,001) et 25,7 mois (p < 0,001). En analyse multivariée, la réalisation d'un drainage percutané était associée à un pronostic plus défavorable (p = 0,029) et à un risque augmenté de carcinose péritonéale (p = 0,004). (NP4) [UEMURA2015]

**Drainage par CPRE ou par échoendoscopie ?** Une étude prospective randomisée récente a comparé l'efficacité, la morbidité et l'impact sur la survie du DBEE (drainage biliaire par guidage écho-endoscopique) vs CPRE (cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique) chez 67 patients présentant un cancer de la tête du pancréas avec obstruction biliaire, résécable ou non. Cette étude n'a pas objectivé de différence significative en termes de succès technique et clinique (91 % et 94 %, p = 0,67), de taux de ré-intervention (3,0 % vs 2,9 %, p = 0,99), de durée de procédure (25 vs 21 minutes, p = 0,178), de morbidité significative (environ 6 % pour les 2 techniques, p = 0,49) et de survie médiane (190 vs 150 jours, p = 0,41). La perméabilité des stents (couverts métalliques dans cette étude) était également comparable (médiane = 182 vs 170 jours, p = 0,301) (NP2) [BANG2018]. Deux autres études prospectives randomisées de 2018 dont une multicentrique (NP1) [PAIK2018] et (NP2) [PARK2018] sur des sténoses biliaires malignes autres que pancréatiques, ont rapporté globalement les mêmes résultats, avec cependant un avantage du DBEE sur la CPRE en termes de pancréatite post-procédure (0 vs 14,8 %, p = 0,002), de ré-intervention (15,6 % vs 42,6 %, p = 0,001) et de perméabilité (85,1 % vs 48,9 %, p = 0,001). Le risque de progression tumorale à l'intérieur du stent semblait plus important dans le groupe CPRE (30,8 % vs 0 %, p = 0,047) dans l'étude de Park et coll., avec cependant plus de migration et d'impaction d'aliments dans le groupe DBEE mais de façon non significative (NP2) [PARK2018]. Deux autres études rétrospectives ont confirmé, sur le même sujet, des taux de pancréatite post-procédure variant de 4,8 % à 16,1 % chez les patients traités par CPRE, alors que ce taux est de 0 % en DBEE (différence significative). ((NP4) [DHIR2015] [KAWAKUBO2016])

La technique de drainage biliaire par échoendoscopie étant d'apparition récente, aucune donnée concernant le risque de carcinose péritonéale n'est disponible dans la littérature. Toutefois, si l'on considère que le risque majoré de carcinose péritonéale dans l'abord percutané est lié à l'écoulement de bile intra-péritonéale lors de la procédure, on peut, par analogie, penser que le risque peut être similaire dans la technique guidée par échoendoscopie. Dans l'attente de données scientifiques, il est raisonnable de limiter les drainages biliaires guidés par échoendoscopie aux échecs du drainage par CPRE chez les patients inopérables.

#### Prothèse plastique ou métallique ?

Les endoprothèses métalliques (PM) autoexpansibles ont une durée de perméabilité augmentée par rapport aux prothèses plastiques (PP), du fait d'un diamètre supérieur, mais ont aussi un coût supérieur. Le maillage les constituant est soit « nu » correspondant aux stents non couverts, soit couvert par une membrane polyuréthane correspondant aux stents entièrement couverts ou partiellement couverts.

Dans une méta-analyse, incluant 1 étude randomisée et 4 non randomisées, comparant l'utilisation des PM (n = 202) versus PP (n = 502) en préopératoire, il n'y avait pas de différence significative dans le taux de complication lié à la procédure entre les 2 groupes (OR = 0,64, 95 % CI 0,37, 1,10 — p = 0,11), mais une

différence de taux de ré-intervention en faveur des PM (3,14 % vs 14,8 % — OR = 0,15, 95 % CI 0,05, 0,46 ; p = 0,0009). Si le taux global de complications postchirurgicales (6,6 % vs 28,3 % — OR = 0,26, 95 % CI 0,003, 1,95 - p = 0,19), le taux de fistule biliaire (0,7 % vs 0,7 % - OR = 1,25, 95 % CI 0,16- 9,59 ; p = 0,83) et la mortalité globale (5 % vs 12,5 % - OR = 0,38, 95 % CI 0,10, 1,37 ; p = 0,14) n'étaient pas significativement différents entre les groupes, il y avait, pour des raisons difficilement explicables, une diminution du taux de fistule pancréatique postopératoire dans le groupe PM (5,1 % vs 11,8 % — OR = 0,44, 95 % CI 0,20- 0,96 ; p = 0,04). Dans ces 5 études, le type de prothèse métallique et plastique était très hétérogène ainsi que l'indication de la prothèse (préopératoire ou avant chimiothérapie néoadjuvante) et les caractéristiques des tumeurs (localisées ou borderline). (NP1) [CRIPPA2016]

Une étude prospective randomisée comparant PM entièrement couverte (n = 43) et PP (n = 43) n'a pas objectivé de différence en termes de ré-intervention (16,3 % vs 16,3 % - p = 1) ou de morbidité postopératoire (PP = 43,6 % vs PM = 40,0 % - p = 0,755 — OR = 0,92, 95 % CI 0,54-1,58). Le taux de ré-intervention était corrélé de manière significative avec le délai entre drainage et chirurgie (groupe « sans ré-intervention » = 12,7 +/- 7,5 jours vs groupe « avec ré-intervention » = 17,4 +/- 7,8 jours, p < 0,05). (NP1) [SONG2016]

### **Prothèse métallique couverte ou non couverte ?**

Une méta-analyse incluant 1 417 patients (dont cancers pancréas = 739) dans 14 études randomisées (drainage percutané et endoscopique) n'a pas objectivé de différence en termes de perméabilité (HR = 0,93, 95 % CI 0,19-4,53 ; p = 0,93), de taux de complication globale (RR = 1,26, 95 % CI 0,94-1,68 ; p = 0,12). Les stents couverts avaient un taux d'obstruction tumorale inférieur à celui des stents non couverts (RR= 0,25, 95 % CI 0,12-0,52 ; p = 0,002) mais un taux supérieur de migration (RR= 9,33, 95 % CI 2,54-34,24 ; p = 0,008) et de formation de sludge (RR = 2,47, 95 % CI 1,36-4,50 ; p = 0,003) (NP1) [LI2016].

Dans une rétrospective ayant inclus 645 patients ayant eu la pose d'un stent métallique expansible pour traiter une sténose biliaire maligne de 2008 à 2016, les stents couverts et non couverts avaient les mêmes taux de succès concernant le traitement de la sténose (93 % vs 92 % respectivement, p = 0,69) et la même durée médiane de perméabilité (547 vs 557 jours, p = 0,14). Parmi les patients ayant leur vésicule biliaire en place, l'incidence de la cholécystite aiguë était plus élevée avec les stents couverts qu'avec les non couverts (8 % vs 1 %, p = 0,001). En analyse multivariée, l'usage des stents couverts était associé à un risque accru de migration (hazard ratio = 10,7 ; 95 % CI = 4,1-27,7) [JANG2018].

Les PM couvertes ont toutefois l'avantage d'être extractibles, ce qui permet de refaire plus facilement des prélèvements biopsiques ou cytologiques notamment en cas de doute diagnostique.

### **Quelle gestion du stent en per-opératoire ?**

Les prothèses plastiques sont facilement extractibles lors de l'intervention, de même que les stents métalliques couverts. Les stents métalliques non couverts sont difficilement extractibles avant ou pendant l'intervention. Toutefois, la présence d'une prothèse biliaire lors de la résection chirurgicale ne semble pas influencer sur les résultats. En effet, dans une étude rétrospective incluant 509 patients ayant subi une DPC (PM = 71, PP = 149, pas de prothèse [NS] = 289), les taux de complications globales, de complications sévères, de fistules étaient comparables entre PM, PP et le groupe opéré sans stent (NS). De même, les taux de marges positives (PM = 8,5 % PP = 16,3, NS = 10,2 % ; SEMS vs PP p = 0,143) et d'adénocarcinomes localement avancés reconnus en per-opératoire (PM = 19,3 %, PP = 17,7 %, NS = 17,5 %, PM vs PP p = 0,862, PM vs NS p = 0,732) étaient similaires. Cette étude concluait que la mise en place d'une prothèse métallique avant la résection chirurgicale n'en altérerait pas les résultats (NP4) [CAVELL2013]. Le bord supérieur de la prothèse métallique doit toutefois être positionné à distance de la convergence afin de ne pas gêner le chirurgien lors de la réalisation des anastomoses, et une longueur totale de 4 à 6 cm est en général préférable à cet effet. Néanmoins, aucun travail n'a étudié l'impact de la longueur du stent métallique dans le drainage biliaire préopératoire des cancers de la tête du pancréas. Trois études prospectives ((NP2) [TOL2016], (NP1) [SONG2016] [OLSSON2017]) et 3 études rétrospectives ((NP4) [WASAN2005] [LAWRENCE2006] [DECKER2011]), comparant les PM (couvertes et/ou non couvertes) dans le drainage biliaire préopératoire des cancers périampullaires à d'autres types de drainage (stents plastiques, drains nasobiliaires ou drains trans-duodénaux) ont utilisé des PMs courtes, avec des taux de succès et de ré-interventions comparables aux données de la littérature sur les PM classiques. Six de ces 7 études ont pris en compte des paramètres per-opératoires (inflammation locale, facilité de retrait du stent, difficulté de réalisation de l'anastomose hépato-jéjunale) et n'ont pas identifié de complications ou difficultés particulières liées à ce type de stent ; l'étude de Olsson a notamment comparé ces paramètres en fonction du type de stent utilisé (PM courte ou PP) et n'a pas objectivé de différence significative.

Dans le cancer de la tête du pancréas résécable, la stratégie actuelle consiste donc à poser une PM courte (4–6 cm) – couverte ou non couverte – chez les patients a priori résécables présentant un adénocarcinome de la tête du pancréas avec ictère : si la résection est confirmée lors de l’exploration chirurgicale, le stent est emporté avec la pièce opératoire sans conséquence sur l’anastomose biliaire. (NP4) [LAWRENCE2006]

#### **Type de prothèse et risque de pancréatite aiguë**

Le taux de pancréatite aiguë après cholangiographie rétrograde est de 3,47 % (CI 3,19–3,75 %) (NP2) [ANDRIULI2007]. L’influence du type de prothèse sur le risque de pancréatite est controversée dans la littérature. Les PM expansibles sont associées à un risque de pancréatite aiguë majoré par rapport aux PP dans l’étude prospective (NP2) [TOL2016] (18 vs 7 %) mais une étude randomisée prospective n’objectivait pas d’effet du type de prothèse (plastique = 0/21, métalliques couvertes = 3/16, métalliques non couvertes = 3/17,  $p = 0,12$ ) (NP1) [GARDNER2016]. Enfin, une méta-analyse incluant vingt essais randomisés totalisant 1 713 malades ne constatait pas de différence entre prothèses métalliques et plastiques (0,93 [0,48 - 1,80]) (NP1) [ALMADI2017].

Le groupe de travail considère qu’il n’est pas possible, au vu de la littérature, d’évaluer comparativement le risque de pancréatite aiguë après pose de PM couverte ou non couverte chez les patients candidats à une chirurgie curative. Seules les données relatives à la pose de PM d’indication palliative sont disponibles. Dans une méta-analyse ayant comparé les PM couvertes aux PM non couvertes et ayant colligé 2 239 patients (toutes indications de PM confondues) inclus dans 14 études dont 7 essais randomisés, les PM couvertes étaient associées à un risque accru de pancréatite aiguë (OR = 2,7, IC-95 % = 1,4-4,9) [MOOLE2016] (NP3). Toutefois, si l’on n’analysait que les 6 essais randomisés ayant inclus les 909 patients avec sténose biliaire maligne distale, le risque de pancréatite aiguë (OR = 1,51, IC-95 % = 0,60=3,82) n’était pas significativement différent.

La présence d’un cancer pancréatique a en effet probablement un effet protecteur sur le risque de pancréatite aiguë post CPRE [absence de cancer pancréatique OR 5,52 2,24–14,1  $p < 0,001$ ] (NP4) [KAWAKUBO2012].

#### **7.4.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE**

Le drainage biliaire endoscopique a des résultats immédiats (morbidity) et à distance (survie sans récurrence en particulier péritonéale) meilleurs que ceux des drainages percutanés. (NP2)

Le drainage biliaire par voie échoendoscopique (cholédoco-duodénostomie par prothèse d’apposition) entraîne moins de pancréatite aiguë que le drainage par CPRE mais ses résultats à long terme sont inconnus. (NP2)

La perméabilité des stents métalliques expansifs (couverts ou non couverts) est meilleure que celle des prothèses plastiques, y compris à court terme. (NP1)

La mise en place d’un stent métallique court (4 à 6 cm) ne complique pas la réalisation d’une duodénopancréatectomie céphalique. (NP3)

Pour un drainage préopératoire, le choix entre stent métallique couvert (responsable d’un risque accru de pancréatite aiguë, de cholécystite aiguë chez un patient non cholécystectomisé et de migration) ou non couvert (non extractible) dépend principalement de la nécessité d’obtenir une confirmation histologique du diagnostic (de nouveaux prélèvements seront plus difficiles en cas de stent métallique non couvert et de ce fait non extractible). (NP3)

#### **7.4.3. RECOMMANDATIONS**

Avant chirurgie à visée curative

Le drainage biliaire par CPRE est recommandé en première intention. (Grade B)

En cas d’échec de l’abord endoscopique rétrograde, il n’est pas possible d’émettre de recommandation pour choisir entre la voie échoendoscopique ou la voie percutanée.

En cas de drainage rétrograde endoscopique, il est recommandé d’utiliser un stent métallique court  $\leq 6$  cm, de préférence aux stents longs et aux stents plastiques. (Grade C)

En cas de doute diagnostique au moment du drainage biliaire, il est recommandé d’utiliser un stent métallique couvert extractible de préférence à un stent métallique non couvert non-extractible, malgré un risque supérieur de migration, de pancréatite et de cholécystite. (avis d’experts)

## 7.5. Question 27 : Quelles sont les indications du drainage biliaire avant traitement néo-adjuvant ou d'induction ?

### 7.5.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Une chimiothérapie néoadjuvante ou d'induction va nécessiter un délai entre son début et une éventuelle chirurgie de 8 à 20 semaines environ. Ce délai peut nécessiter, en cas d'obstruction biliaire, un geste de drainage afin d'améliorer les paramètres hépatiques. L'indication de drainage est indiquée de manière formelle en cas de signes cliniques (angiocholite, prurit) ou de bilirubine élevée (> 250 µmol/l). Dans la recommandation EORTC, 64 % des experts étaient en faveur d'un drainage avant instauration du traitement médical, 36 % uniquement en cas de symptômes (NP2) [LUTZ2017]. Dans l'étude prospective de phase 2 évaluant les résultats d'une radiochimiothérapie (Gem-cis-RT), 81 % des 79 patients ont bénéficié d'un stent biliaire avant début du traitement, le nombre de patients ayant nécessité un drainage pendant le traitement n'étant pas indiqué. (NP2) [VARADHACHARY2008]

L'hyperbilirubinémie peut altérer les propriétés pharmacocinétiques des drogues de chimiothérapie notamment de l'irinotécan et du nab-paclitaxel.

Les contre-indications et les précautions d'emploi des médicaments figurent dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'AMM, consultables en ligne via la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

En effet, l'irinotécan est contre-indiqué chez les patients ayant une bilirubinémie > 3 fois la valeur normale. Pour ceux ayant une bilirubinémie comprise entre 1,5 et 3 fois la valeur normale, il est recommandé, du fait de la diminution de la clairance de l'irinotécan entraînant une augmentation du risque d'hématotoxicité, une réduction des doses de 40 % (RCP du médicament). En ce qui concerne le nab-paclitaxel, il est, comme le paclitaxel, éliminé à 70 % par excrétion biliaire. Il est donc requis de réduire les doses en cas d'hyperbilirubinémie. Pour l'oxaliplatine, aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant des anomalies des fonctions hépatiques. La gemcitabine, inactivée par la cytidine désaminase (CDA) en difluorodésoxyuridine, est éliminée à 99 % par excrétion rénale. Elle peut donc être utilisée en cas de cholestase ictérique. Le 5-FU est métabolisé essentiellement dans le foie et une réduction de dose doit être envisagée chez les patients atteints d'un trouble grave de la fonction hépatique (RCP du médicament).

En cas de protocole de chimiothérapie incluant de l'irinotécan, il est ainsi recommandé d'obtenir un taux de bilirubine < 1,5 fois la limite supérieure de la normale, pour limiter le risque de toxicité, la bilirubine étant compétitive avec le CPT11 sur l'UGT1A1. En cas de drainage biliaire, le taux de complication ne semble pas modifié lorsque le drainage biliaire est efficace. Dans l'étude randomisée de Conroy et coll., comparant gemcitabine et folfirinnox en situation palliative, qui n'incluait que des patients ayant une bilirubine < 1,5 ULN, le taux de complication était identique entre les patients avec ou sans prothèse biliaire, mais seulement 14 % des patients avaient une prothèse biliaire en place. (NP1) [CONROY2011]

### 7.5.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Avant chimiothérapie néoadjuvante, l'existence de symptômes (ictère, prurit, plus rarement angiocholite) est une indication à un drainage biliaire. (NP2)

Si la chimiothérapie doit inclure de l'irinotécan, la toxicité accrue de ce médicament en cas d'ictère doit faire décider d'un drainage biliaire si la bilirubine est > 1,5 fois la normale. (NP1)

### 7.5.3. RECOMMANDATIONS

En cas de cholestase à bilirubine normale ou en cas de dilatation de la voie biliaire sans cholestase, un drainage biliaire ne doit pas être réalisé. (avis d'experts)

Un drainage biliaire avant chimiothérapie néoadjuvante est indiqué :

- en cas de symptômes cliniques (angiocholite, prurit) (Grade C) ;
- si la bilirubine dépasse 1,5 fois la limite supérieure de la normale et si l'irinotécan doit être utilisé (Grade C).

## 7.6. Question 28 : Quelles doivent être les modalités techniques du drainage biliaire avant traitement néo-adjuvant ou d'induction ?

### 7.6.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### Quelle voie d'abord ?

Du fait d'un surrisque de dissémination péritonéale en cas de drainage biliaire percutané, l'abord endoscopique rétrograde trans-papillaire doit être privilégié. (NP4) [UEMURA2015]

La technique de drainage par échoendoscopie étant d'apparition récente, aucune donnée concernant le risque de carcinose péritonéale n'est disponible dans la littérature. Toutefois, si l'on considère que le risque majoré de carcinose péritonéale dans l'abord percutané est lié à l'écoulement de bile intra-péritonéale lors de la procédure, on peut, par analogie, penser que le risque peut être similaire dans la technique guidée par échoendoscopie. Dans l'attente de données scientifiques, il est raisonnable de limiter les drainages biliaires guidés par échoendoscopie aux échecs du drainage par CPRE chez les patients inopérables (voir question 25).

#### Stent plastique ou métallique ?

Trois études évaluant les résultats d'un traitement préopératoire combinant drainage préopératoire et chimiothérapie ont été publiées.

Une étude prospective a inclus 55 patients (résécable = 23, borderline = 32) drainés par mise en place d'une prothèse métallique biliaire avant chimiothérapie (folfirinix) ou radiochimiothérapie (50gy-gemcitabine capecitabine). Le drainage biliaire a permis une diminution significative de la bilirubinémie (avant drainage : 6,55 +/- 7,3 mg/dL, après drainage : 0,94 +/- 0,88 mg/dL;  $p = 0,001$ ) permettant la réalisation du traitement néo-adjuvant dans 100 % des cas. Le taux d'obstruction prothétique, pendant la période entre drainage biliaire et la date du restaging, était de 10 %, 12 % et 15 % après respectivement 70, 104 et 260 jours. (NP2) [AADAM2012]

Dans une étude rétrospective incluant 191 patients avec drainage biliaire préopératoire, il y avait un taux de ré-intervention pour obstruction ou migration de PM (n = 29) et de PP (n = 163) respectivement de 3,4 % vs 7,4 % ( $p = 0,697$ ). (NP4) [HAAPAMAKI2015]

Dans une étude randomisée prospective comparant PM couvertes (n = 16), PM non couvertes (n = 17) et PP (n = 21) dans cette indication, il y avait une durée de perméabilité plus longue pour les PM couvertes versus les PP et les PM non couvertes (219j [21-341] vs 88j [45-171] vs 75j [7-161]  $p < 0,01$ ). (NP2) [GARDNER2016]

### 7.6.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE (CF. QUESTION 25)

Le drainage biliaire endoscopique a des résultats immédiats (morbidity) et à distance (survie sans récurrence en particulier péritonéale) meilleurs que ceux des drainages percutanés. (NP2)

Le drainage biliaire par voie échoendoscopique entraîne moins de pancréatite aiguë que le drainage par CPRE mais ses résultats à long terme sont inconnus. (NP2)

La perméabilité des stents métalliques expansifs (couverts ou non couverts) est meilleure que celle des prothèses plastiques, y compris à court terme. (NP1)

La mise en place d'un stent métallique court (4 à 6 cm) ne complique pas la réalisation d'une duodéno pancréatectomie céphalique. (NP3)

En situation néoadjuvante, le choix entre stent métallique couvert (responsable d'un risque accru de pancréatite aiguë, de cholécystite et de migration) ou non couvert (non extractible) dépend principalement de la nécessité d'obtenir une confirmation histologique du diagnostic (de nouveaux prélèvements seront plus difficiles en cas de stent métallique non couvert). (NP3)

### 7.6.3. RECOMMANDATIONS

#### En cas de traitement néoadjuvant

Il est recommandé d'utiliser en première intention le drainage biliaire par voie endoscopique rétrograde. (Grade B).

Il est recommandé de réserver la pose d'un stent par voie échoendoscopique ou percutanée aux échecs de la voie endoscopique rétrograde. (Grade B).

La mise en place d'un stent métallique court  $\leq 6$  cm est recommandée de préférence aux stents longs et aux stents plastiques. (avis d'experts).

En cas de doute diagnostique au moment du drainage biliaire, il est recommandé d'utiliser un stent métallique couvert extractible de préférence au stent métallique non couvert non-extractible, malgré un risque supérieur de migration. (Grade C).

Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander un type particulier de prothèse métallique sauf en l'absence de diagnostic formel de cancer, circonstance dans laquelle il est recommandé d'utiliser une prothèse métallique entièrement couverte, du fait de son caractère aisément extractible, permettant de refaire des prélèvements. (avis d'experts).

## 7.7. Question 29 : Quelles sont les indications et les modalités techniques du drainage biliaire en cas de traitement palliatif ?

### 7.7.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### 1. Quelle voie d'abord ?

Abord chirurgical ou non chirurgical ?

Une méta-analyse récente incluant 5 études a comparé la dérivation chirurgicale (n = 191) avec drainage endoscopique (4 études - n = 163 patients), ou avec drainage percutané (1 étude - n = 25). Une dérivation chirurgicale digestive était associée chez 61 % des patients opérés vs 29 % des patients ayant eu un traitement instrumental (non chirurgical). Il n'y avait pas de différence significative en termes de succès technique (chirurgie = 89,5 %, instrumental = 91,0 % - p = 0,67). Le taux de complication sévère était en faveur du groupe instrumental (chirurgie = 39 % vs instrumental = 21,2 %, RR = 1,54 ; 95 % CI 0,87-2,71 ; p = 0,14) et la durée d'hospitalisation était plus courte dans ce même groupe (chirurgie = 21,8 j ± 5,8 vs instrumental = 14,6 j ± 9,3 (p = 0,026)). La survie globale (chirurgie = 120 ± 37 j vs instrumental = 129 ± 27 j, p = 0,57) et la mortalité à 30 jours (chirurgie = 15 %; instrumental = 12 % - p = 0,40) étaient non différentes. (NP1) [GLAZER2014]

#### Quelle technique de drainage en première intention ?

Le drainage biliaire par voie percutanée est associé à un risque de complication plus important que la voie endoscopique rétrograde. Si l'on considère les résultats d'une large étude rétrospective sur un registre américain incluant 7 445 drainages endoscopiques et 1 690 percutanées, le taux de complication était respectivement de 8,6 % et 12,3 % (p = 0,001) globalement, et si l'on considère uniquement les cancers pancréatiques, respectivement de 2,9 % et 6,2 % (odds ratio [OR], 0,46 [95 % CI, 0,35-0,61] ; p < 0,001). La durée d'hospitalisation (0,4 j vs 7,6 j - p < 0,01) et le coût total d'hospitalisation (p < 0,01) étaient également en faveur du drainage endoscopique. Cette différence restait significative si l'on ne considérait que les centres à haut ou à bas volume d'activité. (NP4) [INAMDAR2016]

Une étude prospective randomisée récente a comparé l'efficacité, la morbidité et l'impact sur la survie du drainage biliaire sous échodopie (DBEE) vs rétrograde endoscopique (CPRE) chez 67 patients présentant un cancer de la tête du pancréas avec obstruction biliaire, résécable ou non. Cette étude n'a pas objectivé de différence significative en termes de succès technique et clinique (91 et 94 %, p = 0,67), de taux de ré-intervention (3,0 % vs 2,9 %, p = 0,99), de durée de procédure (25 vs 21 minutes, p = 0,178), de morbidité significative (environ 6 % pour les 2 techniques, p = 0,49) et de survie médiane (190 vs 150 jours, p = 0,41). La perméabilité des stents (couverts métalliques dans cette étude) était également comparable (182 vs 170 jours, p = 0,301) (NP2) [BANG2018]. Deux autres études prospectives randomisées de 2018 dont une multicentrique ((NP1) [PAIK2018] et (NP2) [PARK2018]), sur des sténoses biliaires malignes autres que pancréatiques, rapportaient globalement les mêmes résultats, avec cependant un avantage du DBEE sur la CPRE en termes de pancréatite post-procédure (0 vs 14,8 %, p = 0,002), de ré-intervention (15,6 % vs 42,6 %, p = 0,001) et de perméabilité (85,1 % vs 48,9 %, p = 0,001). Le risque de progression tumorale intra-stent semblait plus important dans le groupe CPRE (30,8 % vs 0 %, p = 0,047) dans l'étude de Park et coll., avec cependant plus de migration et d'impaction de nourriture dans le groupe DBEE mais de façon non significative. Deux autres études rétrospectives sur le même sujet confirment des taux de pancréatite post-procédure variant de 4,8 % à 16,1 % chez les patients traités par CPRE, alors que ce taux est de 0 % en DBEE (différence significative). ((NP4) [DHIR2015], [KAWAKUBO2016])

#### En cas d'échec de la CPRE, drainage biliaire sous échodopie ou percutané ?

Les techniques de drainage trans-gastriques ou trans-duodénales réalisées sous guidage échodopie, d'apparition récente, permettent de réaliser des drainages biliaires trans-papillaires antérogrades mais également des dérivations bilio-gastriques ou bilio-duodénales non anatomiques. L'avantage de ces techniques est d'être réalisable même en cas d'impossibilité d'accès à la papille duodénale. Vingt études, majoritairement rétrospectives, ont été revues dans une méta-analyse. Ces techniques ont des taux de succès de 90 % élevé (95 % CI 86-93 %) avec un risque de complications de 17 % (95 % CI 13-22 %). (NP1) [KHAN2016].

C'est dans cette indication que la technique par échodopie a été le plus évaluée. Trois études randomisées ont comparé drainage biliaire par voie échodopie versus voie percutanée (2 publiées (NP2) [ARTIFON2012], (NP1) [LEE2016] et une sous forme d'abstract). Les deux études randomisées publiées ne montraient pas de différence significative en termes de succès technique ou clinique. Les taux de complication

(8,8 % vs 31,2 % p = 0,022) et de ré-intervention (0,34 vs 0,93, p = 0,02) étaient en faveur du traitement guidé par échocouloendoscopie dans l'étude de Lee et al. (NP1) [LEE2016]. Une revue systématique a regroupé les données de 9 études (483 patients) comparant drainage échocouloendoscopique et percutané. Il n'y avait pas de différence de succès technique entre les deux procédures (OR, 1,78 ; 95 % CI, 0,69 – 4,59), mais la technique sous échocouloendoscopie était associée à un taux plus faible d'échecs cliniques (OR, 0,45 ; 95 % CI, 0,23 – 0,89), moins de complications (OR, 0,23 ; 95 % CI, 0,12 – 0,47) et un taux de ré-intervention plus faible (OR, 0,13 ; 95 % CI, 0,07 – 0,24). (NP1) [SHARAIHA2017]

## 2. Quel type de prothèse choisir ?

### a. Prothèses plastiques ou métalliques ?

Deux méta-analyses récentes ont évalué l'efficacité de prothèses métalliques ou plastiques dans cette situation.

- La méta-analyse de Moole et coll. incluait 947 patients dans 11 études. La perméabilité moyenne des PM était de 167,7 jours (95 % CI = 159,2–176,3) versus 73,3 j (95 % CI = 69,8–76,9) pour les PP. Le risque d'occlusion biliaire était réduit de manière significative dans le groupe PM (OR 0,48 [95 % CI = 0,34–0,67]). Le nombre moyen de ré-intervention par patient était de 1,1 (95 % CI = 0,9–1,3) pour le groupe PM comparé à 1,7 (95 % CI = 1,5–1,9) pour le groupe PP. Le taux global de complications, le taux d'angiocholite (0,46 [95 % CI = 0,31–0,69]) et le taux de migration (0,45 [95 % CI = 0,15–1,37]) étaient également diminués dans le groupe PM. Si l'on ne considérait que les études prospectives randomisées (659 patients), les conclusions restaient identiques. Le taux d'obstruction biliaire (0,29 [95 % CI = 0,19–0,46]) et le taux d'angiocholite (0,34 [95 % CI = 0,17–0,68]) étaient réduits dans le groupe PM. (NP1) [MOOLE2017]
- La méta-analyse de Almadi et coll. évaluait 20 études randomisées (17 publiées, 3 sous forme d'abstract) incluant 1 713 patients (PM = 848, PP = 790). La différence de médiane de perméabilité prothétique était de 4,45 mois (95 % CI = 0,31- 8,59) en faveur des PM. Le type de prothèse n'influait pas la survie globale (WMD = 0,67 [95 % CI = -0,66- 1,99]) ou la mortalité à 30 jours (OR = 0,80 [95 % CI = 0,52-1,24]). Les taux de complications globales (OR = 0,41 [95 % CI, 0,24, 0,70]), d'angiocholite (OR = 0,53 [95 % CI = 0,37-0,77]), de ré-interventions (OR = 0,37 [95 % CI = 0,17-0,78]) et le nombre de ré-interventions (WMD = -0,83 [95 % CI = -1,64 ; -0,02]) étaient réduits dans le groupe PM. La survie sans symptômes à 6 mois était significativement augmentée chez les patients porteurs d'une PM (OR = 5,96 [95 % CI = 1,71- 20,81]). (NP1) [ALMADI2017]
- Les endoprothèses métalliques ont néanmoins un coût supérieur à celui des prothèses plastiques. Dans une étude randomisée incluant 240 patients, le coût par procédure était ainsi augmenté (PM non couvertes = 2 011 \$, PM partiellement couvertes = 1 933 \$, PP = 1 092 \$ ; p = 0,001). Toutefois le coût global du traitement initial, incluant les coûts liés à l'hospitalisation, était non significativement différent (PM partiellement couverte = 4 282 \$ vs PM non couvertes = 5 076 \$ vs PP = 4 599 \$ ; p = 0,44). Les coûts étaient comparables si l'on considérait le sous-groupe de patients ayant une survie inférieure à 3 mois (6 555 \$ vs 5 719 \$ ; p = 0,4) ou ayant une maladie métastatique ((6 593 \$ vs 6 179 \$ ; p = 0,69). De même, le coût global lors du suivi n'était pas différent entre prothèse plastique et métallique, le coût des prothèses ne représentant qu'une faible partie des coûts d'hospitalisation. (NP1) [WALTER2015]

### b. Quel type de prothèse métallique choisir ?

Différents types de prothèses métalliques sont disponibles, avec ou sans couverture. Cette couverture permet de réduire l'invasion des mailles de la prothèse par du tissu tumoral ou de granulation. Ce mécanisme étant la principale cause d'obstruction, les prothèses entièrement couvertes devraient théoriquement avoir une durée de perméabilité améliorée. Ceci est infirmé par plusieurs études. Une méta-analyse incluant 1 417 patients dans 14 essais a objectivé une diminution du taux d'invasion tumorale des prothèses (RR 0,25, 95 % CI = 0,12–0,52 ; p = 0,002), mais une plus grande fréquence du risque de migration (RR 9,33, 95 % CI = 2,54–34,24 ; p = 0,008) et d'obstruction par du sludge (RR 2,47, 95 % CI = 1,36–4,50 ; p = 0,003). Ces résultats pouvaient expliquer l'absence de différence significative de perméabilité entre PM entièrement couvertes et PM non couvertes. (NP1) [LI2016]

Les PM partiellement couvertes, « découvertes » aux extrémités, ont en théorie un taux de migration réduit, mais leur taux de perméabilité global semble en pratique peu différent de celui des PM non couvertes. Ainsi, dans un essai randomisé ayant comparé 73 patients ayant eu un stent plastique à 75 patients ayant eu un stent non couvert et 71 patients ayant eu un stent partiellement couvert, le taux global de dysfonction (obstruction,

migration et envahissement tumoral cumulés) était de 15 % pour les 2 types de stents métalliques. (NP1) [WALTER2015].

### 7.7.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

En situation palliative, la mise en place d'une prothèse métallique doit être privilégiée, quel que soit le statut, localement avancé ou métastatique, du patient, sauf en cas d'ictère isolé (pas de prurit) et en l'absence de projet thérapeutique.

L'abord endoscopique rétrograde doit être préféré en raison de sa plus faible morbidité. La voie d'abord percutanée, plus morbide, ou la voie échoendoscopique, sont à réserver aux échecs de la voie rétrograde endoscopique.

Aucune recommandation entre prothèse métallique couverte, non couverte ou partiellement couverte ne peut être formulée car leurs résultats en termes de perméabilité sont identiques dans la littérature. (NP1)

### 7.7.3. RECOMMANDATIONS

#### En situation palliative

Le drainage biliaire par voie endoscopique rétrograde est recommandé en première intention, sauf en cas d'ictère isolé (pas de prurit) et en l'absence de projet thérapeutique (Grade B). Il est recommandé, au cours de ce geste, de mettre en place un stent métallique de préférence à une prothèse plastique en raison de la plus faible durée de perméabilité de ce dernier (Grade A).

En cas d'échec de la voie endoscopique rétrograde, il est recommandé d'utiliser un abord guidé par échoendoscopie de préférence à la voie percutanée (Grade C).

Aucune recommandation entre stent métallique non couvert, couvert ou partiellement couvert ne peut être émise (Grade A).

## 7.8. Question 30 : Quelles sont les indications d'un traitement endoscopique ou chirurgical d'une sténose duodénale ?

### 7.8.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Une méta-analyse de Nagaraja et coll. d'essais randomisés associant une revue systématique des études comparatives non randomisées a été publiée en 2014. Ce travail a identifié 3 essais contrôlés randomisés et 14 études comparatives non randomisées de patients ayant eu une dérivation chirurgicale (gastrojéjunostomie par voie ouverte ou laparoscopique) ou un stent endoscopique, pour sténose duodénale maligne, dont l'étiologie détaillée n'était cependant pas disponible dans ce travail.

Dans les 3 essais randomisés, rassemblant au total 82 malades, les complications majeures et mineures avaient une prévalence équivalente après les 2 traitements ; le délai de retour à une alimentation orale bien tolérée (stent = 3,55 jours versus gastrojéjunostomie = 7,15 jours,  $p = 0,11$ ) et la durée d'hospitalisation (stent = 5,1 J versus gastrojéjunostomie = 12,1 J,  $p < 0,01$ ) étaient plus courts après stent.

Dans les études comparatives non randomisées, colligeant 1 765 malades, la pose d'un stent endoscopique était associée à un délai plus court de retour à une alimentation orale bien tolérée (1,48 J versus gastrojéjunostomie = 8,07 J,  $p < 0,01$ ), avec un taux de complications similaire mais une moindre mortalité (OR : 0,5, 95 % CI : 0,21-1,20,  $p < 0,01$ ) et une durée de séjour plus courte (stent = 7,61 J versus gastrojéjunostomie = 19,04 J,  $p < 0,0001$ ). La durée moyenne de survie était comparable dans les 2 groupes (stent = 96 J versus gastrojéjunostomie = 103 J,  $p = 0,53$ ). Le stade de la maladie tumorale (localement avancée ou métastatique) n'était pas disponible. Seules 2 études rétrospectives comparaient la gastrojéjunostomie par voie ouverte à la gastrojéjunostomie par voie laparoscopique mais seuls 24 malades au total avaient eu ce dernier geste. La qualité de vie et la qualité de l'alimentation à distance n'étaient pas évaluées dans cette méta-analyse. (NP1) [NAGARAJA2014]

Les résultats de la méta-analyse des 3 mêmes essais randomisés ont été confirmés par un nouveau travail du même type, incluant une analyse plus précise des résultats fonctionnels. La possibilité de rétablir une alimentation per os était équivalente dans les 2 groupes (stent = 42/45 versus gastrojéjunostomie = 40/41, NS). Le délai de récurrence des symptômes liés à la sténose digestive tendait à être plus court après stent duodénal (RR 5,08 ; 95 % CI = 0,96 - 26,74, NS). La nécessité d'une ré-intervention (endoscopique ou chirurgicale) était plus fréquente après stent endoscopique qu'après gastrojéjunostomie (RR 4,71 ; 95 % CI = 1,36 - 16,3). (NP1) [UPCHURCH2018]

Les résultats des études comparatives ont été confirmés par d'autres études du même type, dont 3 seulement ont inclus plus de 50 malades ayant un cancer pancréatique et ont analysé à la fois le résultat fonctionnel et l'accès à la chimiothérapie :

- une étude de Tsao et coll. a comparé 75 malades ayant reçu un stent à 32 malades ayant eu une gastrojéjunostomie. Les malades ne différaient pas initialement en termes d'âge, de « gastric outlet obstruction scoring system » (GOOSS), d'albuminémie et de présence de carcinose péritonéale (stent = 37 % versus gastrojéjunostomie = 28 %, NS). Le stent et la gastrojéjunostomie permettaient un succès technique, un succès clinique, une morbidité et une survie équivalents mais le stent permettait un délai de réalimentation et une durée de séjour plus courts qu'après gastrojéjunostomie. Le score GOSS était meilleur après stent qu'après gastrojéjunostomie une semaine après l'intervention mais la différence disparaissait à un mois. L'accès à la chimiothérapie était équivalent après les 2 traitements (stent = 29 % versus gastrojéjunostomie = 25 %). Le taux d'obstruction secondaire (stent = 16 % versus gastrojéjunostomie = 25 %) et la durée de perméabilité du « montage » (stent = 99 J (IQR, 60–159) versus gastrojéjunostomie = 138 J (IQR, 87–183)) étaient non significativement différents. (NP3) [TSAUO2016]
- La deuxième étude (Yoshida et coll.) a comparé, chez des patients avec cancer du pancréas non résécable, 30 patients ayant eu une gastrojéjunostomie palliative à 23 patients ayant eu un stent duodénal (avec métastases péritonéales plus fréquentes dans le groupe stent (65 % versus gastrojéjunostomie = 37 %,  $p < 0,054$ ). Le taux de succès clinique (score GOOSS  $\geq 2$ , correspondant à la prise d'une alimentation solide mixée, pendant plus de 7 jours) était significativement supérieur dans le groupe chirurgie (100 % vs 82 % ;  $p = 0,012$ ) mais avec des délais médians avant la reprise d'une alimentation qui étaient comparables (3 (2-14) vs 3 (1-13) jours ;  $p = 0,391$ ). Le bénéfice clinique (défini comme un score GOOSS  $\geq 2$  pendant plus de la moitié de la survie à partir de la première intervention) était comparable dans les 2 groupes (66,7 % vs 69,7 %, NS), y compris chez les patients qui survivaient plus de 90 jours (73,3 % vs 75,0 %, NS). Par ailleurs,

dans le groupe stent, la proportion de patients qui pouvaient recevoir la chimiothérapie planifiée tendait à être plus élevée (82 % vs 56 %,  $p = 0,124$ ) et le délai de sa mise en œuvre plus court (9 vs 32 jours ;  $p = 0,006$ ). Les taux de complications majeures étaient comparables dans les 2 groupes (chirurgie = 17 % et stent endoscopique = 9 %, NS), ainsi que la survie médiane (stent = 95 J [extrêmes = 26-505] versus gastrojéjunostomie = 89 [extrêmes = 29-648]  $p = 0,911$ ). En revanche, le taux de ré-interventions (chirurgicale, endoscopique ou percutanée) était plus élevé après stent (35 % versus gastrojéjunostomie = 3 %,  $p = 0,004$ ). (NP3) [YOSHIDA2017]

- La troisième étude (Uemura et coll.) a comparé 64 patients ayant eu un stent duodéal à 35 patients ayant eu une gastrojéjunostomie pour cancer du pancréas. Les taux de succès technique (stent 98 % versus gastrojéjunostomie = 100 %) et de retour à une alimentation per os (stent = 92 % versus gastrojéjunostomie = 94 %) étaient comparables, ainsi que la morbidité immédiate. Le délai de retour à une alimentation solide était plus court après stent (2 (1-8) versus 6 (3-10),  $p < 0,0001$ ) ainsi que le délai d'accès à la chimiothérapie (9 J (1-66) versus gastrojéjunostomie = 26 J (10-61),  $p < 0,001$ ). Les taux d'accès à la chimiothérapie étaient équivalents (stent = 45 % et gastrojéjunostomie = 51 %,  $p < 0,674$ ). Les survies médianes étaient équivalentes (stent = 90 J versus gastrojéjunostomie 133 j,  $p = 0,659$ ). En analyse multivariée, les facteurs prédictifs péjoratifs de la survie globale étaient un *performance status* S 2-3, l'absence de chimiothérapie et un ictère obstructif associé. (NP3) [UEMURA2018]

Enfin, 1 seule étude rétrospective a spécifiquement comparé le stent duodéal ( $n = 43$  patients) à la gastrojéjunostomie par voie laparoscopique ( $n = 58$ ). Les complications sévères (Clavien Dindo 3-4) étaient plus fréquentes après stent (30 % vs gastrojéjunostomie = 9 %,  $p < 0,015$ ) et la réalimentation plus précoce après stent (délai moyen = 1,9 j vs 3,2 j ;  $p < 0,001$ ). Une amélioration de l'alimentation orale (appréciée par le score GOOSS) était plus fréquente après gastrojéjunostomie laparoscopique (88 % vs 59 %,  $p = 0,011$ ). L'évolution de l'albuminémie était significativement meilleure après gastrojéjunostomie (+ 7,5 g/L vs stent = -1,5 g/L,  $p = 0,002$ ) mais l'évolution pondérale était non significativement différente (stent = + 5,1 kg vs gastrojéjunostomie = -1 kg,  $p = 0,670$ ). La tolérance à la chimiothérapie était meilleure après gastrojéjunostomie (médiane de durée de traitement sans réduction de dose) (243 j vs stent = 74 j,  $p = 0,006$ ), se traduisant par une durée de chimiothérapie plus longue (247 j vs stent = 137 j,  $p = 0,042$ ). Il y a eu davantage de ré-interventions après stent le plus souvent du fait d'une progression tumorale dans le stent (29 % vs gastrojéjunostomie = 5 %,  $p = 0,003$ ). La médiane de survie était plus longue après gastrojéjunostomie (220 j vs stent = 114 j,  $p = 0,004$ ). (NP3) [MIN2017]

La grande majorité de ces études comparatives rapportent une survie globale de l'ordre de 3 mois. Toutefois, les facteurs prédictifs de la survie à distance ne sont pas analysés, ce qui ne permet pas d'identifier, si cela était possible, une catégorie de patients ayant une meilleure survie attendue et pouvant justifier une dérivation chirurgicale dont les résultats à distance semblent meilleurs (moins de ré-interventions). Toutefois, dans les dérivations chirurgicales non programmées (candidats à une DPC mais ayant une maladie non résécable en per-opératoire), l'existence de métastases non anticipées, qui était la principale cause de non-résécabilité, est associée à la plus mauvaise survie. Ainsi, dans une série rétrospective de 583 patients, la survie médiane était de 5 mois en cas de métastases vs 8 mois en cas d'extension loco-régionale, HR = 1,43,  $P = 0,001$  (NP3) [KNEUERTZ2011]. Dans une autre série rétrospective de 397 patients, parmi les 4 facteurs de mortalité précoce (< 6 mois après l'intervention) identifiés en multivarié, l'existence de métastases à distance était associée à un hazard ratio de 2,59 ( $p < 0,0001$ ). (NP3) [GREY2012]

### 7.8.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

En cas de sténose duodéale, la pose d'un stent endoscopique permet, comparativement à la confection d'une gastrojéjunostomie chirurgicale : un délai plus court de retour à une alimentation orale bien tolérée, une moindre mortalité, une durée de séjour plus courte et un accès à la chimiothérapie globalement équivalent. (NP2)

Toutefois, la qualité de l'alimentation à distance est meilleure et le taux de ré-intervention est plus faible après gastrojéjunostomie chirurgicale qu'après pose d'un stent endoscopique. (NP3)

Les résultats immédiats de la gastrojéjunostomie chirurgicale pourraient être améliorés par un abord laparoscopique *versus* laparotomie. (NP4)

### 7.8.3. RECOMMANDATIONS

#### En cas de sténose duodénale symptomatique

Il est recommandé de mettre en place un stent duodéal de préférence à une gastrojéjunostomie chirurgicale en cas de faible espérance de vie anticipée (maladie métastatique) ou de mauvais état général peu compatible avec une laparotomie ou une chimiothérapie prolongée (Grade C).

Une gastrojéjunostomie chirurgicale (si possible par voie laparoscopique) peut être une option, de préférence à un stent duodéal, s'il existe une bonne espérance de vie (maladie localement avancée) et un bon état général compatible avec une chimiothérapie palliative prolongée (Grade C).

## **7.9. Question 31 : Mécanismes et traitements des douleurs (Question non traitée)**

**7.9.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE**

**7.9.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE**

**7.9.3. RECOMMANDATIONS**

## 7.10. Références bibliographiques

### Références question 25 :

[DEPASTENA2018] De Pastena M, Marchegiani G, Paiella S, Malleo G, Ciprani D, Gasparini C, et al. Impact of preoperative biliary drainage on postoperative outcome after pancreaticoduodenectomy: An analysis of 1500 consecutive cases. *Dig Endosc.* 2018;30(6):777-784.

[FANG2013] Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. *Br J Surg.* 2013;100(12):1589-96.

[FUJII2015] Fujii T, Yamada S, Suenaga M, Kanda M, Takami H, Sugimoto H, et al. Preoperative internal biliary drainage increases the risk of bile juice infection and pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a prospective observational study. *Pancreas.* 2015;44(3):465-70.

[SAUVANET2015] Sauvanet A, Boher JM, Paye F, Bachellier P, Sa Cunha A, Le Treut YP, et al. Severe Jaundice Increases Early Severe Morbidity and Decreases Long-Term Survival after Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *J Am Coll Surg.* 2015;221(2):380-9.

[SCHEUFELE2017] Scheufele F, Schorn S, Demir IE, Sargut M, Tiefftrunk E, Calavrezos L, et al. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. *Surgery.* 2017;161(4):939-950.

[SOURROUILLE2013] Sourrouille I, Gaujoux S, Lacave G, Bert F, Dokmak S, Belghiti J, et al. Five days of postoperative antimicrobial therapy decreases infectious complications following pancreaticoduodenectomy in patients at risk for bile contamination. *HPB (Oxford).* 2013;15(6):473-80.

[VANDERGAAG2010] van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med.* 2010;362(2):129-37.

### Références question 26 :

[ALMADI2017] Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. Self-Expandable Metal Stents for Palliation in Malignant Biliary Obstruction: A Series of Meta-Analyses. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):260-273.

[ANDRIULI2007] Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies *Am J Gastroenterol.* 2007 Aug;102(8):1781-8

[BANG2018] Bang JY, Navaneethan U, Hasan M, Hawes R, Varadarajulu S. Stent placement by EUS or ERCP for primary biliary decompression in pancreatic cancer: a randomized trial (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2018;88(1):9-17.

[CAVELL2013] Cavell LK, Allen PJ, Vinoya C, Eaton AA, Gonen M, Gerdes H, et al. Biliary self-expandable metal stents do not adversely affect pancreaticoduodenectomy. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(7):1168-73.

[CRIPPA2016] Crippa S, Cirocchi R, Partelli S, Petrone MC, Muffatti F, Renzi C, et al. Systematic review and meta-analysis of metal versus plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable periampullary or pancreatic head tumors. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(9):1278-85.

[DECKER2011] Decker C, Christein JD, Phadnis MA, Wilcox CM, Varadarajulu S. Biliary metal stents are superior to plastic stents for preoperative biliary decompression in pancreatic cancer. *Surg Endosc.* 2011;25(7):2364-7.

[DHIR2015] Dhir V, Itoi T, Khashab MA, Park DH, Yuen Bun Teoh A, Attam R, et al. Multicenter comparative evaluation of endoscopic placement of expandable metal stents for malignant distal common bile duct obstruction by ERCP or EUS-guided approach. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(4):913-23.

[GARDNER2016] Gardner TB, Spangler CC, Byanova KL, Ripple GH, Rockacy MJ, Levenick JM, et al. Cost-effectiveness and clinical efficacy of biliary stents in patients undergoing neoadjuvant therapy for pancreatic adenocarcinoma in a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2016;84(3):460-6.

[INAMDAR2016] Inamdar S, Slattery E, Bhalla R, Sejjal DV, Trindade AJ. Comparison of Adverse Events for Endoscopic vs Percutaneous Biliary Drainage in the Treatment of Malignant Biliary Tract Obstruction in an Inpatient National Cohort. *JAMA Oncol.* 2016;2(1):112-7.

[JANG2018]

[KAWAKUBO2012] Kawakubo K, Isayama H, Nakai Y, Togawa O, Sasahira N, Kogure H, et al. Risk factors for pancreatitis following transpapillary self-expandable metal stent placement. *Surg Endosc.* 2012 Mar;26(3):771-6.

[KAWAKUBO2016] Kawakubo K, Kawakami H, Kuwatani M, Kubota Y, Kawahata S, Kubo K, et al. Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy vs. transpapillary stenting for distal biliary obstruction. *Endoscopy.* 2016;48(2):164-9.

[LAWRENCE2006] Lawrence C, Howell DA, Conklin DE, Stefan AM, Martin RF. Delayed pancreaticoduodenectomy for cancer patients with prior ERCP-placed, nonforeshortening, self-expanding metal stents: a positive outcome *Gastrointest Endosc.* 2006 May;63(6):804-7.

[LI2016] Li J, Li T, Sun P, Yu Q, Wang K, Chang W, Song Z et al. Covered versus Uncovered Self-Expandable Metal Stents for Managing Malignant Distal Biliary Obstruction: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Feb 9;11(2):e0149066.

[MOOLE2016] Moole H, Bechtold ML, Cashman M, Volmar FH, Dhillon S, Forcione D, Taneja D, Puli SR Covered versus uncovered self-expandable metal stents for malignant biliary strictures: A meta-analysis and systematic review. *Indian J Gastroenterol.* 2016 Sep;35(5):323-330. Epub 2016 Aug 27.

[OLSSON2017] Olsson G, Frozanpor F, Lundell L, Enochsson L, Ansoorge C, Del Chiaro M et al. Preoperative biliary drainage by plastic or self-expandable metal stents in patients with periampullary tumors: results of a randomized clinical study. *Endosc Int Open.* 2017 Sep;5(9):E798-E808

[PAIK2018] Paik WH, Lee TH, Park DH, Choi JH, Kim SO, Jang S, et al. EUS-Guided Biliary Drainage Versus ERCP for the Primary Palliation of Malignant Biliary Obstruction: A Multicenter Randomized Clinical Trial [published erratum appears in *Am J Gastroenterol.* 2018 Oct;113(10):1566]. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(7):987-997.

[PARK2018] Park JK, Woo YS, Noh DH, Yang JI, Bae SY, Yun HS, et al. Efficacy of EUS-guided and ERCP-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction: prospective randomized controlled study. *Gastrointest Endosc.* 2018;88(2):277-282.

[SONG2016] Song TJ, Lee JH, Lee SS, Jang JW, Kim JW, Ok TJ, et al. Metal versus plastic stents for drainage of malignant biliary obstruction before primary surgical resection. *Gastrointest Endosc.* 2016;84(5):814-821.

[TOL2016] Tol JA, van Hooft JE, Timmer R, Kubben FJ, van der Harst E, de Hingh IH, et al. Metal or plastic stents for

preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer. *Gut*. 2016;65(12):1981-1987.

[UEMURA2015] Uemura K, Murakami Y, Satoi S, Sho M, Motoi F, Kawai M, et al. Impact of Preoperative Biliary Drainage on Long-Term Survival in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Multicenter Observational Study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:S1238-46.

[WASAN2005] Wasan SM, Ross WA, Staerckel GA, Lee JH. Use of expandable metallic biliary stents in resectable pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2005 Sep;100(9):2056-61

#### Références question 27 :

[CONROY2011] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-25.

[LUTZ2017] Lutz MP, Zalberg JR, Ducreux M, Aust D, Bruno MJ, Büchler MW, et al. 3rd St. Gallen EORTC Gastrointestinal Cancer Conference: Consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of pancreatic cancer. *European Journal of Cancer*. 2017;79:41-49.

[VARADHACHARY2008] Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3487-95.

#### Références question 28 :

[AADAM2012] Aadam AA, Evans DB, Khan A, Oh Y, Dua K. Efficacy and safety of self-expandable metal stents for biliary decompression in patients receiving neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: a prospective study. *Gastrointest Endosc*. 2012;76(1):67-75.

[GARDNER2016] Gardner TB, Spangler CC, Byanova KL, Ripple GH, Rockacy MJ, Levenick JM, et al. Cost-effectiveness and clinical efficacy of biliary stents in patients undergoing neoadjuvant therapy for pancreatic adenocarcinoma in a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(3):460-6.

[HAAPAMAKI2015] Haapamäki C, Seppänen H, Udd M, Juuti A, Halttunen J, Kiviluoto T, et al. Preoperative biliary decompression preceding pancreaticoduodenectomy with plastic or self-expandable metallic stent. *Scand J Surg*. 2015;104(2):79-85.

[UEMURA2015] Uemura K, Murakami Y, Satoi S, Sho M, Motoi F, Kawai M, et al. Impact of Preoperative Biliary Drainage on Long-Term Survival in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Multicenter Observational Study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:S1238-46.

#### Références question 29 :

[ALMADI2017] Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. Self-Expandable Metal Stents for Palliation in Malignant Biliary Obstruction: A Series of Meta-Analyses. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):260-273.

ARTIFON2012] Artifon EL, Aparicio D, Paione JB, Lo SK, Bordini A, Rabello C et al. Biliary drainage in patients with unresectable, malignant obstruction where ERCP fails: endoscopic ultrasonography-guided choledochoduodenostomy versus percutaneous drainage. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Oct;46(9):768-74.

[BANG2018] Bang JY, Navaneethan U, Hasan M, Hawes R, Varadarajulu S. Stent placement by EUS or ERCP for primary biliary decompression in pancreatic cancer: a randomized trial (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2018;88(1):9-17.

[DHIR2015] Dhir V, Itoi T, Khashab MA, Park DH, Yuen Bun Teoh A, Attam R, et al. Multicenter comparative evaluation of endoscopic placement of expandable metal stents for malignant distal common bile duct obstruction by ERCP or EUS-guided approach. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(4):913-23.

[GLAZER2014] Glazer ES, Hornbrook MC, Krouse RS. A meta-analysis of randomized trials: immediate stent placement vs. Surgical bypass in the palliative management of malignant biliary obstruction. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(2):307-14.

[INAMDAR2016] Inamdar S, Slattery E, Bhalla R, Sejjal DV, Trindade AJ. Comparison of Adverse Events for Endoscopic vs Percutaneous Biliary Drainage in the Treatment of Malignant Biliary Tract Obstruction in an Inpatient National Cohort. *JAMA Oncol*. 2016;2(1):112-7.

[KAWAKUBO2016] Kawakubo K, Kawakami H, Kuwatani M, Kubota Y, Kawahata S, Kubo K, et al. Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy vs. transpapillary stenting for distal biliary obstruction. *Endoscopy*. 2016;48(2):164-9.

[KHAN2016] Khan MA, Abkar A, Baron TH et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Biliary Drainage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2016 Mar;61(3):684-703. doi: 10.1007/s10620-015-3933-0. Epub 2015 Oct 30.

[LEE2016] Lee TH, Choi JH, Park do H, Song TJ, Kim DU, Palk WH et al. Similar Efficacies of Endoscopic Ultrasound-guided Transmural and Percutaneous Drainage for Malignant Distal Biliary Obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jul;14(7):1011-1019.

[LI2016] Li J, Li T, Sun P, Yu Q, Wang K, Chang W, Song Z et al. Covered versus Uncovered Self-Expandable Metal Stents for Managing Malignant Distal Biliary Obstruction: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Feb 9;11(2):e0149066.

[MOOLE2017] Moole H, Jaeger A, Cashman M, Volmar FH, Dhillon S, Bechtold ML, et al. Are self-expandable metal stents superior to plastic stents in palliating malignant distal biliary strictures? A meta-analysis and systematic review. *Med J Armed Forces India*. 2017 Jan;73(1):42-48.

[PAIK2018] Paik WH, Lee TH, Park DH, Choi JH, Kim SO, Jang S, et al. EUS-Guided Biliary Drainage Versus ERCP for the Primary Palliation of Malignant Biliary Obstruction: A Multicenter Randomized Clinical Trial [published erratum appears in *Am J Gastroenterol*. 2018 Oct;113(10):1566]. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(7):987-997.

[PARK2018] Park JK, Woo YS, Noh DH, Yang JI, Bae SY, Yun HS, et al. Efficacy of EUS-guided and ERCP-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction: prospective randomized controlled study. *Gastrointest Endosc*. 2018;88(2):277-282.

[SHARAIHA2017] Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, Tyberg A, Tombazzi CR, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2017 May;85(5):904-914.

[WALTER2015] Walter D, van Boeckel PG, Groenen MJ, Weusten BL, Witteman BJ, Tan G, Brink MA et al. Cost Efficacy of Metal Stents for Palliation of Extrahepatic Bile Duct Obstruction in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015 Jul;149(1):130-8.

#### Références question 30 :

[GREY2012] Gray PJ, Wang J, Pawlik TM, Edil BH, Schulick Hruban R, Dao H et al, Factors Influencing Survival in Patients Undergoing Palliative Bypass for Pancreatic Adenocarcinoma *J Surg Oncol* 2012;106:66–71

[KNEUERTZ2011] Kneuert PJ, Cunningham SC, Cameron JL, Torrez S, Tapazoglou N, Herman JM, et al. Palliative surgical

management of patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma: trends and lessons learned from a large, single institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(11):1917-27.

[MIN2017] Min SH, Son SY, Jung DH, Lee CM, Ahn SH, Park DJ, et al. Laparoscopic gastrojejunostomy versus duodenal stenting in unresectable gastric cancer with gastric outlet obstruction. *Ann Surg Treat Res*. 2017;93(3):130-136.

[NAGARAJA2014] Nagaraja V, Eslick GD, Cox MR. Endoscopic stenting versus operative gastrojejunostomy for malignant gastric outlet obstruction-a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized trials. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(2):92-8.

[TSAUO2016] Tsauo J, Yoo MW, Song HY, Hwang DW, Park JH, Ryu MH, et al. Partially-covered stent placement versus surgical gastrojejunostomy for the palliation of malignant

gastroduodenal obstruction secondary to pancreatic cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(11):2233-40.

[UEMURA2018] Uemura S, Iwashita T, Iwata K, Mukai T, Osada S, Sekino T, et al. Endoscopic duodenal stent versus surgical gastrojejunostomy for gastric outlet obstruction in patients with advanced pancreatic cancer. *Pancreatol*. 2018 pii: S1424-3903(18)30082-6. [Epub ahead of print].

[UPCHURCH2018] Upchurch E, Ragusa M, Cirocchi R. Stent placement versus surgical palliation for adults with malignant gastric outlet obstruction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD012506.

[YOSHIDA2017] Yoshida Y, Fukutomi A, Tanaka M, Sugiura T, Kawata N, Kawai S, et al. Gastrojejunostomy versus duodenal stent placement for gastric outlet obstruction in patients with unresectable pancreatic cancer. *Pancreatol*. 2017;17(6):983-89.

## 8. THÉMATIQUE 6 : TRAITEMENT ONCOLOGIQUE DES FORMES LOCALISÉES

### 8.1. Questions traitées dans cette thématique

**Question 32** : Faut-il un traitement préopératoire ? Si oui lequel, dans quel but, selon quelles modalités ?

**Question 33** : Quels sont les examens nécessaires à l'évaluation de la résecabilité secondaire ?

**Question 34** : Quels sont les critères autorisant une intervention à visée curative après traitement d'induction ?

**Question 35** : Quelle prise en charge pour les atteintes localement avancées non résecables d'emblée ou non rendues résecables par le traitement d'induction ?

### 8.2. Sélection bibliographique

#### 8.2.1. QUESTIONS 32 A 34

##### ❖ Équation de recherche bibliographique

Les questions 32 à 34 portant sur des aspects généraux du traitement néoadjuvant ou d'induction, une seule équation de recherche a été construite pour y répondre. La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (Équation 15). Ces 3 questions interrogent la place des biomarqueurs prédictifs de réponse. Pour y répondre, une équation de recherche spécifique a été construite, elle est présentée en Annexe (Équation 16).

Quelques références complémentaires ont également été incluses dans cette sélection. Les méthodes de recherche utilisées pour les obtenir sont les suivantes :

- recherche sur PubMed avec les mots-clés : « neoadjuvant adenocarcinoma pancreas » ;
- recherche sur PubMed avec les mots-clés : « CA 19-9 response neoadjuvant pancreas » ;
- recherche sur PubMed avec les mots-clés : « neoadjuvant, selection, pancreatic cancer » ;
- recherche sur PubMed avec les mots-clés : « neoadjuvant, biliary drainage, adenocarcinoma pancreas ».

##### ❖ Critères de sélection des études

Population : patients adultes

Pathologie concernée : adénocarcinomes du pancréas borderline

Types de traitements concernés : chimiothérapie, radiochimiothérapie, drainage biliaire préopératoire, duodéno pancréatectomies céphaliques (DPC)

Types d'examens concernés : dosage du taux de CA19-9 sérique, tomographie par émission de positons (TEP), imagerie par résonance magnétique (IRM), imagerie fonctionnelle, mesure du ratio neutrophiles/lymphocytes sanguin, biopsie liquide

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas

Critères de jugement retenus : taux de ré-intervention endoscopique, durées et taux de perméabilité des prothèses biliaires, taux de résection R0, taux de tumeur N-, survie après résection, survie spécifique, risque de complications postopératoires, qualité de vie, réponse histologique, réponse biologique, performances diagnostiques

### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 634 références uniques issues des 2 équations de recherche bibliographique, 384 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- hors sujet ou ne répondant pas aux questions posées ;
- pathologies non retenues : études sur tumeurs neuro-endocrines (TNE), tumeurs pseudopapillaires et solides du pancréas (TPSP), tumeurs intracanalaires papillaires mucineuses du pancréas (TIPMP), tumeurs kystiques, tumeurs bénignes, pancréatites, autres cancers ;
- période : études anciennes supplantées par des études plus récentes ;
- population : études avec un nombre de patients/effectif inclus insuffisant ;
- traitements non retenus : bevacizumab, antiVEGF, S1 ;
- type d'étude : revues non systématiques, essais de phase I.

Par la suite, 195 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 55 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 56 références complémentaires ont été intégrées dont 13 provenant d'autres équations de recherche du projet et les autres de la recherche complémentaire par mots-clés.

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 115 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 8.2.2. QUESTION 35

#### ❖ Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (Équation 17).

Cette question interroge la place des nouvelles modalités des traitements des formes non opérables comme l'électroporation et les radiofréquences. Pour y répondre, une équation de recherche spécifique a été construite, elle est présentée en Annexe (Équation 18).

Quelques références complémentaires ont également été incluses dans cette sélection par une recherche sur PubMed avec les mots-clés : « pancreatic adenocarcinoma phases III ».

#### ❖ Critères de sélection des études

Population : patients adultes

Pathologie concernée : adénocarcinomes du pancréas localement évolués

Types de traitements concernés : chimiothérapie vs radiochimiothérapie concomitante, radiofréquence, électroporation irréversible, radiothérapie stéréotaxique, ultrasons focalisés de hautes fréquences

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas

Critères de jugement retenus : tolérance aux traitements, morbidité, douleur, survie, qualité de vie

#### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 456 références uniques issues des 2 équations de recherche bibliographique, 162 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- hors sujet ou ne répondant pas aux questions posées ;
- pathologies non retenues : études sur tumeurs neuro-endocrines (TNE), adénocarcinomes du pancréas métastatiques ;

- période : études anciennes supplantées par des études plus récentes ;
- population : études avec un nombre de patients/effectif inclus insuffisant ;
- traitements non retenus : S1 ;
- type d'étude : revue non systématique, essais de phase I.

Par la suite, 263 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 31 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 9 références ont été intégrées issues de la recherche complémentaire (dont 3 provenant d'autres équations de recherche du projet).

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 40 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 8.3. Question 32 : Faut-il un traitement préopératoire ? Si oui, lequel, dans quel but, selon quelles modalités ?

#### 8.3.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Faut-il un traitement néoadjuvant et dans quel but ?

##### i. Tumeur immédiatement (d'emblée) résécable

Le traitement standard pour les patients atteints d'un cancer du pancréas résécable est une exérèse chirurgicale suivie d'une chimiothérapie adjuvante.

Les avantages théoriques du traitement néoadjuvant (NAT) par rapport au contrôle de la maladie tumorale (traitement des cellules tumorales circulantes et des micrométastases potentielles avant la chirurgie) sont : une plus grande probabilité de résection en marges saines R0 (downsizing) et une meilleure sélection des patients (éviter d'opérer un patient ayant contre-indication à l'exérèse chirurgicale non reconnue en préopératoire, exclusion en cas de progression sous traitement néoadjuvant). Par opposition, un schéma néoadjuvant toxique peut être délétère car pourrait entraver l'accès au traitement chirurgical. À ce point s'ajoute le fait qu'il existe un risque de progression de la maladie sous traitement.

L'approche néoadjuvante est devenue le standard de prise en charge pour la plupart des cancers gastro-intestinaux. Contrairement aux inquiétudes générales, il a préalablement été démontré que le traitement néoadjuvant est mieux toléré que le traitement adjuvant et que le taux d'accès à une séquence thérapeutique complète est supérieur si le traitement oncologique est débuté en préopératoire. L'introduction du traitement néoadjuvant pour le cancer du pancréas résécable il y a plus de 20 ans semblait une alternative intéressante mais aucune étude de phase III comparative n'a permis de valider cette approche comme un standard de prise en charge. En France, l'étude PANACHE01-PRODIGE48 actuellement en cours d'inclusion tentera d'apporter des éléments en faveur de cette approche (NP2) [SCHWARZ2018].

#### 1. L'approche néoadjuvante permet-elle d'optimiser la séquence de traitement oncologique ? Impact des complications postopératoires

La plupart des publications récentes sur le traitement néoadjuvant ou d'induction préopératoire du cancer du pancréas portent sur des patients atteints de lésions de résécabilité limite (borderline résécable) ou localement avancées (non résécables). Pourtant sur le plan oncologique, de manière conceptuelle, il semble intéressant d'envisager un traitement préopératoire pour des patients atteints d'un cancer du pancréas résécable pour diminuer le taux de récurrence et améliorer le taux de survie à long terme.

En effet, les principaux écueils relatifs à la prise en charge de l'adénocarcinome du pancréas sont le risque de récurrence précoce, l'altération de l'état général et les complications postopératoires qui contre-indiqueraient la réalisation d'une séquence de traitement oncologique dite complète (chirurgie et chimio(ou radiochimio)thérapie adjuvante).

Tzeng et coll. ont analysé la base de données MD Anderson Cancer Center (2002-2007) pour l'effet des complications chirurgicales sur les résultats oncologiques, en se focalisant sur l'intérêt oncologique du traitement réalisé dans son intégralité (séquence de traitement complet). La majorité des patients (n = 115) ont reçu un traitement néoadjuvant alors que seulement 50 patients ont été opérés d'emblée : 95 (83 %) des 115 patients ont reçu la séquence oncologique complète dans le groupe néoadjuvant (NAT) et 29 (58 %) des 50 patients dans le groupe chirurgie première (p = 0,001). Dans le groupe néoadjuvant, les motifs d'échec de la séquence complète étaient : une progression précoce de la maladie (n = 13, 11 %), un état général altéré non concordant avec un geste chirurgical (n = 7, 6 %). Dans le groupe chirurgie première, les motifs d'échec de la séquence complète étaient : une progression précoce de la maladie (n = 13, 26 %), un défaut de récupération postopératoire (complications majeures (n = 5, 10 %) et un état général altéré (n = 3, 6 %). Dans cette étude, la réalisation de la séquence de traitement complet avait un impact significatif sur la survie. En effet, la survie médiane globale des patients ayant reçu l'ensemble de la séquence de traitement oncologique était significativement plus longue qu'en cas de traitement incomplet (36,0 mois [IC 95 %, 30,3-41,7] vs 11,0 mois [IC à 95 %, 8,2-13,8] mois, p < 0,001). La survie médiane globale des patients du groupe néoadjuvant était équivalente en présence ou en l'absence de complications postopératoires (30,1 mois [IC 95 %, 24,1-36,1] mois) vs 35,6 mois [IC 95 %, 29,5-41,7] p = 0,936). En revanche, la survie médiane globale des patients du groupe chirurgie première en cas de complications postopératoires était significativement réduite (9,6 mois [IC 95 %, 0,001-22,6] vs 33 mois [IC 95 %, 20,8-45,2]), p < 0,001). Par contre, la survie à long terme des patients

ayant suivi un traitement adjuvant sans complication chirurgicale (33 mois) n'était pas différente de celle des patients après traitement néoadjuvant. (NP3) [TZENG2014]

Les résultats préliminaires de l'étude PREOPANC-1 qui a évalué un traitement néoadjuvant combinant CT par gemcitabine et chimioradiothérapie ont dégagé une tendance non significative d'amélioration de la survie globale en intention de traiter en faveur du bras néoadjuvant versus chirurgie d'emblée suivie de gemcitabine en adjuvant : HR = 0,74 : 17,1 versus 13,7 mois (p = 0,074) ; il faut toutefois noter que cette étude a poolé des tumeurs résécables et de résécabilité limite. (NP2) [VANTIENHOVEN2018].

Conclusions : l'approche néoadjuvante devrait permettre de traiter de manière complète (chirurgie et traitement antitumoral) une proportion significativement plus importante de patients. Bien que le rationnel scientifique soit en faveur de cette hypothèse, aucune étude prospective randomisée ne l'a démontré.

## **2. Le traitement néoadjuvant a-t-il un impact délétère sur les suites opératoires après chirurgie d'exérèse pancréatique ?**

Le traitement préopératoire ou néoadjuvant est généralement bien toléré, sans retentissement sur les suites opératoires. Dans les essais de phase II non comparatifs évaluant l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante, aucun patient n'a été écarté du projet chirurgical du fait de la toxicité du traitement néoadjuvant. ((NP2) [OREILLY2014] [HEINRICH2008]).

Une revue systématique récente a évalué les taux de complications après DPC et traitement néoadjuvant chimio ou chimioradiothérapie pour cancer du pancréas. Cette revue regroupait 5 études avec chimiothérapie néoadjuvante incluant 192 patients et 16 études avec CRT néoadjuvante incluant 731 patients. La chimiothérapie néoadjuvante était associée à des taux de fistules comparables (3 % à 11 %), des taux d'infections (3 % à 7 %) et à une mortalité (0 % à 4 %) équivalente comparativement à la chirurgie d'emblée. La chimioradiothérapie pour les patients ayant une tumeur résécable ou borderline était associée à des taux de complications également comparables à la chirurgie d'emblée : gastroparésie (6 % à 15 %), fistules (2 % à 7 %), saignements / hémorragies (2 % à 13 %), infections / sepsis (3 % à 19 %), mortalité (4 %). (NP2) [VERMA2016].

Par ailleurs, 4 études de cohorte à larges effectifs ont évalué les taux de complications après pancréaticoduodénectomie et traitement néoadjuvant (chimio ou chimioradiothérapie) sans identifier de surmortalité après traitement néoadjuvant. Le taux de mortalité à 30 jours était évalué entre 1,6 et 3 % après traitement néoadjuvant et entre 0,6 % et 2,9 % après chirurgie d'emblée. Les taux de complications globales étaient similaires entre les 2 groupes dans l'étude de Cooper (NAT 52,8 % vs CP 56 %) et de Cho (NAT 40 % vs CP 37 %), ainsi que les taux de complications majeures rapportées par Teng et coll. (18 vs 18,1 %). ((NP3) [CHO2014], [COOPER2015], [MOTOI2014], [TENG2015]).

Dans une étude monocentrique récente d'un centre à haut volume, ces résultats ont été confirmés, avec des taux de complications spécifiques (fistule pancréatique, hémorragie) significativement diminués après traitement néoadjuvant en dehors des gastroparésies. En effet, parmi les 305 DPC réalisées, les patients traités par NAT (n = 99) présentaient moins de fistules pancréatiques (9,1 % vs 15,6 %, p = 0,05). Le taux d'hémorragie post-pancréatectomie (HPP) était plus faible dans le groupe NAT (9,1 % contre 14,6 %, p = 0,02). Le taux de gastroparésie était par contre augmenté après NAT (15,2 % contre 8,3 %, p = 0,04). Toutefois, il est à noter que le retentissement clinique (évalué par le système de classification des complications ACCORDION) des complications sévères, lorsque celles-ci étaient présentes, était significativement plus important dans le groupe NAT. (NP3) [MARCHEGIANI2018].

Il semble exister des profils de toxicité différents selon le traitement néoadjuvant réalisé. Ainsi 2 études de cohorte à larges effectifs ont comparé les complications postopératoires entre chimiothérapie et radiochimiothérapie néoadjuvante ((NP2) [FRANKO2017], [LUTFI2017]). L'étude de Franko et coll. avait pour objectif de comparer les résultats du traitement néoadjuvant par chimiothérapie seule (CT) versus radiochimiothérapie (CRT) versus chimiothérapie suivie de radiothérapie (Chimio puis CRT) en termes de mortalité chez les patients atteints d'adénocarcinome de la tête du pancréas opérés d'une DPC ; 1 163 patients avaient reçu un traitement néoadjuvant par CT (n = 309, 26,6 %), CRT (n = 626, 53,8 %), ou CT puis CRT (n = 228, 19,6 %). Les probabilités de mortalité à 30 jours et à 90 jours n'étaient pas influencées par l'administration d'un type de traitement néoadjuvant en analyse uni ou multivariée. Le taux de mortalité globale à 30 jours était de 2,2 % après DPC : 3 (1,0 %) dans le groupe CT seule, 17 (2,7 %) dans le groupe CRT et 5 (2,2 %) dans le groupe CT puis CRT (p = 0,233). Le taux de mortalité globale à 90 jours était de 6,9 % : 12 (4,0 %) dans le groupe CT, 53 (8,5 %) dans le groupe CRT et 14 (6,2 %) dans le groupe CT puis CRT (p = 0,035). L'étude de Lutfi, après appariement par score de propension (1: 1) a identifié 397 patients par groupe (CT vs

CRT). Le taux de mortalité à 90 jours était significativement plus élevé dans le groupe CRT (7,7 % contre 3,7 %,  $p = 0,015$ ) sans différence de taux de mortalité à 30 jours (2,8 % contre 1,3 %,  $p = 0,144$ ). À noter que ce qui concerne le traitement postopératoire, les patients traités par CRT étaient moins susceptibles de recevoir une chimiothérapie adjuvante par rapport aux patients du groupe CT (24,7 % vs 41,3 %,  $P < 0,001$ ).

En complément, les études de Cooper et Motoi ont respectivement mis en évidence une diminution significative du taux de fistule pancréatique (7,3 % vs 15,4 % ;  $p = 0,003$ ) et du taux de fistule pancréatique sévère (4 vs 10 % ;  $p = 0,015$ ) après RCT ((NP3) [COOPER2015] [MOTOI2014]).

L'explication la plus fréquemment avancée à ces résultats et observations est que le traitement néoadjuvant et en particulier la CRT peut induire une fibrose pancréatique, qui entraînerait une incidence plus faible de la fistule pancréatique et limiterait ainsi les risques de complications associées.

Dans l'essai PREOPANC 1, il n'y avait pas de différence significative entre le bras néoadjuvant et le bras chirurgie d'emblée en termes de morbidité (NP2) [VANTIENHOVEN2018].

Conclusions : Les risques opératoires dans les suites d'une chirurgie pancréatique réalisée après une séquence néoadjuvante ne sont pas plus importants. Un traitement par chimioradiothérapie néoadjuvante serait même en faveur d'une réduction des risques de fistule pancréatique.

### **3. Le traitement néoadjuvant a-t-il un effet de downsizing et de downstaging ?**

L'étendue de l'effet du traitement d'un traitement néoadjuvant peut être évaluée objectivement par l'analyse histopathologique de la pièce d'exérèse chirurgicale.

Une méta-analyse récente de la littérature actuelle établit de manière exhaustive l'effet en termes de réponse pathologique d'un traitement néoadjuvant. 35 études répondant aux critères d'inclusion ont été retenues. Cette étude confirme l'effet de downsizing et de downstaging tumoral, avec des stades T et N inférieurs, des taux plus faibles d'infiltration péri-neurale et lymphovasculaire ainsi que de taux de résection R0 plus élevés après traitement néoadjuvant (NP1) [SCHORN2017]. L'impact du traitement NAT sur la taille tumorale a été analysé dans 13 études, au sein desquelles les critères étudiés étaient disponibles pour 3 030 patients. Parmi ceux-ci, 1 133 (37 %) ont reçu un traitement néoadjuvant, alors que 1 897 (63 %) ont été opérés d'emblée. Le taux de tumeurs classées T3/T4 était de 75 % (846/1 133 patients) et 88 % (1 663/1 897 patients) respectivement dans les groupes néoadjuvant et chirurgie d'emblée, avec un risque relatif de 0,78 (IC 95 % : 0,69-0,89,  $p = 0,0002$ ).

L'impact du traitement néoadjuvant sur le statut ganglionnaire a été évalué dans 28 études avec 10 006 patients inclus : 2 269 patients (23 %) ont reçu un traitement néoadjuvant, alors que 7 737 patients (77 %) ont été opérés d'emblée. Le taux de NO (absence d'envahissement ganglionnaire) après traitement néoadjuvant était significativement plus important (58 % (N = 1 326) vs 35 % (N = 2 708)). Ainsi les patients qui ont reçu un traitement néoadjuvant présentaient une probabilité 2 fois plus élevée d'absence d'envahissement ganglionnaire (NO) (RR : 2,14, IC 95 % : 1,85-2,46,  $p < 0,00001$ ).

L'impact du traitement néoadjuvant sur les marges de résection chirurgicale a été évalué dans 28 études avec un total de 10 141 patients inclus. Au total, 2 276 patients (22 %) ont reçu un traitement néoadjuvant, 83 % (N = 1 888) ont été classés comme R0 par rapport à 73 % (N = 5 766) après chirurgie d'emblée.

Le RR de résection en marge saine (R0) après traitement néoadjuvant était de 1,13 (IC 95 % : 1,08-1,18,  $p < 0,0001$ ), soulignant l'efficacité du NAT pour optimiser les marges de résection avant chirurgie.

Sur la base de ces données, mais également au regard de l'impact des facteurs histopronostiques précités (taille, statut ganglionnaire, marge de résection) sur le risque de récurrence et la survie, les indications du traitement néoadjuvant sont régulièrement discutées.

#### **- Indication du traitement néoadjuvant ? Contrôle de la maladie locorégionale et réponse histologique majeure**

Bien que peu évalué dans les sous-groupes de patients présentant un adénocarcinome du pancréas résécable d'emblée, 2 articles illustrent spécifiquement les résultats oncologiques après réponse histologique majeure (NP4) [CHUN2011] [CLOYD2017]. Différentes classifications anatomopathologiques de réponse tumorale ont été décrites et comparées. Au regard de l'étude comparative de Kalimuthu, la classification qui semble la plus pertinente sur le plan clinique est la classification du MD Anderson avec un taux de reproductibilité supérieur (NP3) [KALIMUTHU2017].

Une réponse pathologique majeure a ainsi été définie pour les 2 études considérées ((NP4) [CHUN2011] [CLOYD2017]) par une réponse complète ou la présence de < 5 % de cellules résiduelles viables.

Dans l'étude de Cloyd et coll., une réponse pathologique majeure a été observée chez 77 patients (13,2 %) incluant 23 (3,9 %) présentant une réponse complète. La médiane de survie globale était significativement plus longue chez les patients présentant une réponse majeure (73,4 mois vs 32,2 mois,  $p < 0,001$ ). En analyse multivariée, l'âge < 50 ans, le taux de CA 19-9 > 200 au diagnostic, un traitement néoadjuvant par CRT gemcitabine étaient associés à une réponse pathologique majeure. (NP4) [CLOYD2017].

Dans l'étude de Chun et coll., les taux de réponse pathologique mineure, partielle et majeure étaient de 17 % ( $n = 18$ ), 64 % ( $n = 68$ ) et 19 % ( $n = 21$ ), incluant 7 % ( $n = 8$ ) de réponse complète. Le taux de réponse pathologique était corrélé au taux de résection R0 ( $p = 0,019$ ), au statut N0 ( $p = 0,006$ ) et à la taille tumorale ( $p = 0,001$ ). Les médianes de survie globale selon le taux de réponse étaient de 17 mois [IC 95 %, 0–36 mois] en cas de réponse mineure, de 20 mois (IC 95 %, 17–23 mois) en cas de réponse partielle et de 66 mois (IC 95 %, 8–124 mois) en cas de réponse majeure (réponse mineure versus partielle  $p = NS$ ) (réponse partielle versus majeure  $p < 0,001$ ). En analyse multivariée, une réponse pathologique complète était le seul facteur significativement associé à une survie prolongée. (HR 2,26, IC 95 % 1,11-6,61 ;  $p = 0,025$ ). (NP4) [CHUN2011].

Conclusions : l'effet antitumoral du traitement néoadjuvant est clairement démontré. Il existe un impact de downsizing (taille, T ; marge, R) et de downstaging (N, engainements périnerveux et perivasculaires) qui doit faire réfléchir aux indications d'un traitement préopératoire par chimio ou chimioradiothérapie néoadjuvante. Les essais en cours devraient permettre de préciser les bonnes indications de traitement néo-adjuvant.

#### 4. Balance bénéfique/risque d'un traitement néoadjuvant

##### - Progression tumorale et préparation à la chirurgie

Puisque l'évaluation de la maladie résécable, borderline et localement avancée peut varier d'un centre à l'autre en fonction de l'expertise chirurgicale, une progression tumorale potentielle sous traitement néoadjuvant, qui contre-indique la chirurgie, ne peut être évaluée que dans le cancer du pancréas résécable.

Le risque souligné par certains cliniciens de progression de la maladie tumorale au cours du traitement néoadjuvant peut être considéré sur le plan oncologique comme une sélection optimale des bons candidats à la chirurgie. En effet, une progression au cours du traitement néoadjuvant est l'équivalent d'une récurrence précoce après chirurgie d'emblée (récurrence < 6 mois). Le taux de résécabilité réel au cours de l'exploration chirurgicale après traitement néoadjuvant pour adénocarcinome pancréatique résécable est estimé entre 66 % et 88 %. Quatre méta-analyses ((NP1) [ANDRIULLI2012], [ASSIFI2011], [DHIR2017], [GILLEN2010]) ont été utilisées pour répondre à cette question, en se limitant aux patients ayant un cancer résécable (exclusion des lésions borderline et localement avancées). Le risque de progression, et ainsi de résécabilité, dépend évidemment du bilan initial (TDM TAP, IRM hépatique, coelioscopie exploratrice, TEP-TDM). Respectivement, dans les 4 méta-analyses, les taux d'exérèse chirurgicale étaient de 65,8 % (IC 95 % ; 55,4-75,6 % ; (NP1) [ASSIFI2011]), 88,1 % (IC 95 % ; 82,9-92,4 % ; (NP1) [GILLEN2011]), 82 % (IC 95 %, 65-94 %, (NP1) [ANDRIULLI2012]), 80 % (IC 95 %, 53-98 %, (NP1) [DHIR2017]).

##### - Délai d'accès à la chirurgie ? L'urgence doit-elle être à la chirurgie ou au bilan exhaustif préthérapeutique ?

Le délai d'attente avant chirurgie est souvent considéré comme un critère de qualité de prise en charge. En effet, les temps d'attente avant chirurgie peuvent être liés à une difficulté d'accès au bloc opératoire, par exemple si le patient est adressé dans un centre à haut volume, mais il a été montré que ce délai permettait au mieux de sélectionner les patients et de les préparer à la chirurgie (préhabilitation, nutrition préopératoire...).

Deux études de cohorte retrospectives réalisées à partir de la base de données nationale américaine ont évalué l'impact oncologique du délai d'attente avant chirurgie ([MIRKIN2018], [SWORDS2018]). 14 807 patients opérés entre 2003 et 2011 ont été analysés par Mirkin et coll. Dans cette étude, 37,8 % des patients ont été opérés dans un délai  $\leq 1$  semaine, 13,7 % 1 à 2 semaines, 25,4 % 2 à 4 semaines, 19,5 % 4 à 8 semaines et 3,7 % 8 à 12 semaines. L'âge avancé, la couverture santé par l'assurance-maladie, le volume d'activité du centre, un traitement dans un centre universitaire et des comorbidités importantes étaient associés à une augmentation du délai d'accès à la chirurgie. La survie à long terme n'était pas impactée par le délai d'attente (2-4 s, HR 1,03,  $p = 0,399$ , 4-8 s, HR 0,98,  $p = 0,529$  8-12 s,  $p = 0,123$ ). (NP2) [MIRKIN2018].

Dans l'étude complémentaire publiée par Swords, 16 763 patients ont été opérés entre 2004 et 2012. Le délai d'accès à la chirurgie était défini comme suit : court (1- 14 jours), moyen (15-42) et long (43-120). Le délai d'accès à la chirurgie était court dans 34,4 %, moyen dans 51,6 % et long dans 14,0 %. Les patients ayant eu un délai plus long pour se faire opérer étaient plus jeunes, assurés par une mutuelle privée, en bonne santé et traités dans des hôpitaux à faible volume. Les risques de mortalité étaient plus faibles pour le délai d'accès moyen (rapport de risque 0,94, IC 95 % = 0,90- 0,97) et de longue durée (rapport de risque 0,91, IC 95 % = 0,86 - 0,96) que pour les patients avec un délai court d'accès à la chirurgie. Il n'y avait pas de différences de positivité des ganglions, de non-résécabilité locorégionale ou métastatique à l'exploration, et des marges positives. Un curage ganglionnaire adapté était significativement plus fréquemment réalisé dans le sous-groupe des patients pris en charge dans un délai d'accès moyen à la chirurgie (HR 1,11, IC 95 % = 1,03-1,20). La mortalité à 90 jours était plus faible dans le groupe délai moyen (odds ratio 0,75, intervalle de confiance à 95 %, 0,65, 0,85) et dans le groupe délai prolongé (odds ratio 0,72, intervalle de confiance à 95 %, 0,60, 0,88) que courte). (NP2) [SWORDS2018]).

Conclusions : l'indication d'un traitement néoadjuvant peut permettre une optimisation de la sélection des patients pour éviter la réalisation d'une chirurgie morbide inutile et même potentiellement délétère en termes de qualité de vie. Une progression tumorale en cours de traitement néoadjuvant traduit une maladie évolutive à haut risque de récurrence précoce après chirurgie d'emblée.

### **5. Survie après traitement néoadjuvant pour adénocarcinome du pancréas résécable**

Un traitement néoadjuvant par chimiothérapie seule pour adénocarcinome du pancréas résécable (de manière spécifique, avec exclusion des lésions borderline) n'a été rapporté que dans 2 études de phase II ((NP2) [HEINRICH2008] [OREILLY2014]). Ces essais de phase II rapportent une survie médiane de 26,5 mois et de 27,2 mois après 2 mois de chimiothérapie néoadjuvante avec ou sans traitement adjuvant complémentaire. À nouveau il est intéressant de noter que ces résultats sont analysés en intention de traiter. En effet, tous les patients, indépendamment des complications chirurgicales, ont été inclus dans ces essais contrairement aux essais randomisés sur la chimiothérapie adjuvante, dans lesquels seuls 40 à 50 % des patients sont réellement inclus.

Plus récemment, dans une revue systématique avec méta-analyse qui a sélectionné 38 études regroupant 3 essais randomisés contrôlés et 9 études de phase 1-2, celle-ci a inclus 3 484 patients avec adénocarcinome du pancréas résécable ou borderline. En analyse en intention de traiter cette étude met en évidence un taux de résection R0 supérieur dans le groupe néoadjuvant sans différence significative (59 % vs 55 %,  $p = 0,09$ ). Dans cette méta-analyse, le taux d'envahissement ganglionnaire était significativement plus important dans le groupe chirurgie première (65 % vs 44 %,  $p < 0,001$ ), pouvant permettre de justifier de manière indirecte la différence de survie observée en faveur du groupe néoadjuvant (19 vs 15 mois sur l'ensemble des patients traités, et 26 vs 15 mois pour le sous-groupe des patients opérés avec résection tumorale). (NP1) [VERSTEIJNE2018].

De très récentes études de cohorte à larges effectifs suggèrent également un bénéfice de survie pour les patients ayant reçu un traitement néoadjuvant pour cancer du pancréas résécable ((NP2) [LUTFI2016], [MOKDAD2017], [CLOYD2017]). Selon 2 analyses distinctes de la base de données nationale américaine sur le cancer, la chimiothérapie périopératoire est associée à un bénéfice de survie chez les patients atteints de cancer du pancréas au stade précoce (I et II) par rapport à la chirurgie d'emblée. Dans l'étude de Lutfi et coll., sur 7 881 patients traités pour des PDAC de stade I et II, 10,2 % ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante seule et 4,9 % ont reçu une chimiothérapie périopératoire. La réalisation d'une chimiothérapie postopératoire complémentaire d'une chimiothérapie préopératoire était associée à un avantage de survie global significatif par rapport à la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante seule (hazard ratio 0,75, intervalle de confiance à 95 %, 0,65-0,85). La réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante seule a présenté un bénéfice global marginal de survie comparé à la chimiothérapie adjuvante (hazard ratio 0,89, intervalle de confiance à 95 % = 0,81-0,98).

Dans l'étude de Mokdad et coll., la survie médiane était significativement plus longue dans le groupe néoadjuvant que dans le sous-groupe chirurgie d'emblée (26 mois vs 23 mois,  $p = 0,01$ ). Les auteurs ont mis en évidence en analyse multivariée un bénéfice de survie significatif pour les patients du groupe néoadjuvant comparativement au groupe chirurgie d'emblée puis chimiothérapie adjuvante (HR 0,83 ; IC 95 % = 0,73 à 0,89). Les biais principaux de ces études de cohorte reposent sur l'absence d'analyse en intention de traiter et l'absence de standardisation de la résécabilité et des indications de traitement (chimiothérapie vs RCT, durée, doses...) selon le stade.

Une approche alternative a été proposée dans 2 études publiées récemment ((NP3) [DEGEUS2016] [SHARMA2015]), qui consiste en un processus de décision mathématique et statistique selon le modèle markovien qui permet de comparer des stratégies de traitements (approches néoadjuvantes et adjuvantes de chimiothérapie et/ou de chimioradiothérapie) pour des patients ayant un cancer potentiellement résécable. Dans l'étude de Sharma et coll., les probabilités de base pour conceptualiser le modèle ont été dérivées des données publiées de 21 essais prospectifs des phases 2 et 3 (3 708 patients). Les taux de survie globale médiane et de survie à 2 ans pour les patients du groupe chirurgie première et traitement adjuvant étaient de 20 mois et 42,2 % contre 22 mois et 46,8 % pour ceux du groupe stratégie néoadjuvante. Dans l'étude de De geus et coll., sur les 786 études potentiellement éligibles identifiées, 22 études répondaient aux critères d'inclusion et ont été utilisées pour extraire les probabilités utilisées dans le modèle. Les analyses de base du modèle ont montré une espérance de vie supérieure (32,2 vs 26,7 mois) et une espérance de qualité de vie supérieure (25,5 vs 20,8 mois de vie ajustée sur la qualité) pour les patients du groupe néoadjuvant par rapport aux patients du bras chirurgie première.

Lors du congrès de l'ASCO2018 (NP2) [VANTIENHOVEN2018], les premiers résultats de l'étude randomisée de phase III PREOPANC-1 ont été rapportés. Il s'agit du premier essai clinique randomisé qui démontre que le traitement préopératoire améliore les résultats pour les patients atteints d'un cancer du pancréas (à un stade précoce) qui peuvent subir une intervention chirurgicale. 246 patients atteints d'un cancer du pancréas résécable d'emblée ou de résécabilité limitée ont été randomisés entre chirurgie première suivie de gemcitabine adjuvante, et gemcitabine chimioradiothérapie néoadjuvante suivie de résection en cas de contrôle de la maladie, puis d'une chimiothérapie adjuvante. En intention de traiter, la survie globale médiane était de 17,1 mois après traitement néo-adjuvant contre 13,7 mois ( $p = 0,074$ ) après chirurgie d'emblée. Le délai médian de récurrence était significativement plus long après traitement néo-adjuvant (9,9 vs 7,9 mois,  $p = 0,023$ ). Le taux de survie médian à 2 ans était également plus élevé après le RCT préopératoire qu'après la chirurgie d'emblée (42 % vs 30 %). Parmi les patients chez lesquels la tumeur a été secondairement réséquée avec succès, la différence de survie médiane était encore plus importante : 42,1 mois après RCT préopératoire contre 16,8 mois après chirurgie première.

Les discussions des projets à venir vont reposer sur l'utilisation de protocoles de chimiothérapies intensifiées (polychimiothérapie) en tant que traitement néo-adjuvant pour tumeur résécable, associées ou non à la radiothérapie stéréotaxique qui semblent prometteuses. L'ensemble de ces évaluations doivent respecter le cadre d'essais cliniques.

Conclusions : les données de survie en faveur de la réalisation d'un traitement néoadjuvant pour les PDAC résécables reposent encore sur des données limitées. Les résultats issus de ces études, qui sont encore principalement retrospectives, doivent être confirmés par des études de phases III. Les modalités du traitement néo-adjuvant qui serait associé à une faisabilité importante, une faible toxicité, un bénéfice significatif sur la survie, sans augmentation de la morbi-mortalité de la chirurgie restent à identifier.

#### ii. Tumeur borderline ou localement avancée devenant résécable après traitement antitumoral

La classification du *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, réactualisée en 2017, est la plus communément admise pour la définition des tumeurs du pancréas *borderline* (NP1) [NCCN2018]. En résumé, une tumeur est *résécable* lorsqu'il n'existe aucun contact artériel et veineux, ou si le contact veineux (veine porte ou veine mésentérique supérieure) est inférieur ou égal à 180°, sans déformation de la veine. Une tumeur est *localement avancée* (non résécable) s'il existe une atteinte artérielle > 180°, quelle que soit l'artère, ou une atteinte veineuse non reconstituée en raison d'une thrombose veineuse, ou de l'atteinte des branches jéjunales. Entre les deux classifications précédentes, il s'agit d'un cancer du pancréas *borderline* (veineux et/ou artériel) qui peut être réséqué d'emblée mais avec un risque élevé de marge positive (R1, voire R2). Or il est établi que l'obtention d'une marge de résection R0 est un facteur pronostique majeur des pancréatectomies pour cancer.

Dans ce contexte, le traitement néoadjuvant (ou d'induction dans cette indication) pourrait améliorer les taux de résection et plus particulièrement le taux de résection R0 et diminuer l'incidence de récurrence locale. La chimiothérapie et la radiothérapie sont théoriquement plus efficaces sur les cellules tumorales bien oxygénées que sur celles qui ont été dévascularisées par une résection chirurgicale. Le risque de relargage de cellules tumorales lors d'une manipulation chirurgicale pourrait également être diminué si la tumeur a été prétraitée. Les autres avantages théoriques du traitement néoadjuvant pourraient inclure une stratification des patients selon la biologie tumorale indiquant le sous-groupe de patients avec tumeur très agressive qui ne bénéficierait

pas d'une résection malgré l'absence de dissémination systémique objectivée au moment du diagnostic ; en effet, une maladie métastatique radiologiquement apparente peut se développer dans les semaines suivant le diagnostic de tumeur résécable. La définition NCCN des tumeurs *borderline*, purement anatomique, ne prend pas en compte la biologie de la tumeur, ni l'état physiologique de son hôte. Certains auteurs ont ainsi proposé d'utiliser la méthode « ABC » du MD Anderson pour définir les patients avec cancer du pancréas *borderline* : Anatomie (défavorable en raison de contacts /envahissements vasculaires), Biologie (élévation du CA 19-9 > 500 UI/mL) et Condition (altérée) du patient. ((NP4) [KATZ2008] [ISAJI2018]).

Bien que différents seuils aient été évalués dans la littérature, un taux de CA 19-9 supérieur à 500 UI/mL (patient non ictérique) a été retenu pour considérer le patient comme *Borderline Biologique* dans le dernier consensus d'experts [ISAJI2018](NP4).

Ces dernières années, de nombreuses publications ont montré qu'une chirurgie secondaire après chimiothérapie et/ou chimioradiothérapie était possible, avec des résultats en termes de survie proches de ceux obtenus chez les malades résécables d'emblée. Les résultats de ces études rétrospectives et/ou prospectives demeurent cependant difficiles à interpréter étant donné la grande hétérogénéité de la définition de la résécabilité ((NP3) [DANGELO2017]), de la nature variable des traitements proposés dans ces différentes études et surtout de l'absence d'analyse en intention de traiter (seuls les malades opérés après traitement néoadjuvant sont analysés).

L'objectif principal du traitement d'induction est donc d'améliorer le contrôle local de la maladie afin d'obtenir une résection R0 et une meilleure survie après résection. Les objectifs secondaires sont de sélectionner les patients selon 1) la biologie tumorale, le cancer du pancréas étant le plus souvent une maladie micro-métastatique et 2) la condition du patient afin de tester la chimiosensibilité/biologie tumorale, d'identifier les mauvais répondeurs ou les patients avec altération de l'état général et *in fine* d'éviter la morbidité (mortalité) et le coût d'une chirurgie inutile.

Si certaines tumeurs localement avancées ont d'emblée une présentation très péjorative sans projet chirurgical soit du fait de l'importance de l'extension (envahissement veineux avec cavernome, envahissement de plusieurs artères digestives, ou de l'aorte ou des vaisseaux rénaux) ou d'un terrain incompatible avec une intervention lourde (patient âgé et/ou avec comorbidités), il est important de noter que pour les tumeurs de présentation plus favorable, il est impossible de déterminer a priori si une tumeur *borderline* ou localement avancée évoluera favorablement sous traitement antitumoral pour permettre une résection secondaire.

### **1. Résultats des résections d'emblée pour cancer du pancréas *borderline* (veineux ou artériel)**

Le cancer du pancréas *borderline* englobe un sous-ensemble de cancers localisés à haut risque de résection avec marge positive et d'échec précoce du traitement en cas de résection d'emblée. Toute résection d'emblée, même si elle est techniquement possible, impacterait le pronostic si les marges chirurgicales étaient positives (résection R1 voire R2). En effet, la résection complète R0 de la tumeur primitive et des ganglions lymphatiques régionaux conditionne la survie à long terme.

Dans une série monocentrique de 617 patients opérés de DPC pour cancer du pancréas (NP4) [FATIMA2010], les durées de survie médiane en cas de résection R0 monobloc (n = 411) ou non monobloc (n = 57), R1 (n = 127) ou R2 (n = 22) étaient respectivement de 19, 18, 15 et 10 mois (p < 0,001). En analyse multivariée, une marge de résection positive (R1 ou R2) était un facteur pronostique indépendant associé au décès par cancer.

En cas de cancer du pancréas *borderline* veineux, une résection-reconstruction veineuse peut être nécessaire à l'obtention d'une marge de résection R0. Toutefois ces résections veineuses sont associées à un pronostic péjoré. Dans la série de l'Association française de chirurgie (AFC) sur 1 399 patients, la résection veineuse chez 402 patients (29 %) était associée à des tumeurs plus volumineuses (p < 0,001), de plus faible différenciation (p = 0,004), avec plus de ganglions positifs (p < 0,001) que les résections standards. Les survies médiane et à 3 ans étaient moins bonnes en cas de résection veineuse (21 mois et 31 % vs 29 mois et 44 %, respectivement ; p = 0,0002). En analyse multivariée, la résection veineuse était associée à un mauvais pronostic (HR 1,75 [95 % CI = 1,28–2,40 ; p = 0,0005). En revanche, un traitement néoadjuvant avant pancréatectomie avec résection veineuse était associé à une survie significativement améliorée (HR 0,52, 95 % CI = 0,29–0,94 ; p = 0,031). (NP3) [DELPERO2015A].

En cas de cancer du pancréas *borderline* résécable en raison d'une atteinte artérielle, les résections artérielles, bien que techniquement souvent possibles, sont associées à une augmentation significative de la morbidité postopératoire et de la mortalité et, chez les survivants à l'intervention, à un bénéfice oncologique très limité

en raison de récurrences locales ou métastatiques précoces ((NP4) [TEE2018], [NCCN2018]). Ces limites peuvent être surmontées par une thérapie néoadjuvante, car d'une part une sélection du patient est possible, excluant de la chirurgie les patients avec une progression tumorale et d'autre part, une résection artérielle peut-être évitée pendant la chirurgie chez un nombre considérable de patients répondeurs car il n'y a que de la fibrose le long des structures artérielles au lieu des anciennes formations tumorales viables et la dissection des artères peut être réalisée. Dans une série de 111 patients opérés de pancréatectomie avec résection artérielle, la survie médiane pour les patients atteints de cancer du pancréas était améliorée après chimiothérapie néoadjuvante (NP4) [TEE2018]. Dans une série de 411 patients opérés de cancer du pancréas après traitement néoadjuvant, la distance à la marge artérielle était un facteur indépendant de survie globale et sans récurrence. Les patients avec une marge artérielle > 5 mm avaient une survie globale et sans récurrence supérieure à celle des patients avec marges de 1 à 5 mm ou de ceux avec marges positives ≤ 1 mm. La distance à l'artère mésentérique supérieure était corrélée avec un ypT et un stade inférieurs, une taille tumorale plus petite, un grade de réponse tumorale meilleur, moins de métastases ganglionnaires et moins de récurrences ( $p < 0,05$ ). (NP2) [LIU2015A].

## 2. Objectif principal du traitement d'induction pour cancer borderline : améliorer le contrôle local de la maladie (augmentation du taux de résection R0, du taux de tumeur N- etc.) et la survie après résection

- Méta-analyses et revues systématiques

Plusieurs méta-analyses et revues systématiques des études sur le traitement d'induction avant résection de cancer du pancréas non résecable borderline ± localement avancé ont été publiées. La principale limite de ces méta-analyses vient de l'absence de distinction nette entre tumeur borderline et tumeur localement avancée.

La première méta-analyse a évalué 111 essais et inclus 4 394 patients atteints de cancer du pancréas résecable ou non résecable (borderline/localement avancé). Après traitement d'induction (gemcitabine, 5-FU, mitomycine et sels de platine) administré dans 95 % des cas, le taux global de résection dans le groupe initialement non résecable était de 33 %. La médiane de survie chez ces patients résecés à la suite d'un traitement néoadjuvant (20 mois) était comparable à celle des patients ayant subi une résection primaire suivie d'un traitement adjuvant (23 mois). [GILLEN2010] (NP3).

Dans une seconde méta-analyse [ASSIFI2011], évaluant des essais de chimiothérapie d'induction de phase II (à base de gemcitabine le plus souvent) pour cancer du pancréas, 536 patients au sein de 14 essais étaient analysés selon le caractère initialement résecable (groupe A,  $n = 402$ ) vs borderline/non résecable (groupe B,  $n = 134$ ) selon les critères NCCN. Le taux de résection global était de 54 % (95 % CI = 41,5–66,6) : groupe A: 65,8 % (95 % CI = 55,4–75,6 %) vs groupe B 31,6 % (95 % CI = 14,0–52,5 %). La survie médiane des patients ayant eu une résection était de 23 mois pour le groupe A vs 22 mois pour le groupe B. (NP1) [ASSIFI2011].

Dans une troisième méta-analyse, des articles sur le folfirinox avec ou sans radiothérapie administré en induction avant résection chez des patients avec cancer du pancréas borderline ou non résecable (NP3) [PETRELLI2015], 13 études étaient incluses (2 études de phase II, 2 études de cohorte prospectives, 9 études de cas rétrospectives) comprenant au total 253 patients. Après traitement néoadjuvant, les taux de résection poolés étaient de 68,5 % (95 % CI = 55,5-79,2) chez les patients borderline dans 6 études et les taux de résection R0 de 63,5 % (95 % CI = 49-76 %).

Dans une revue systématique de la littérature et méta-analyse des études comparant chimiothérapie d'induction puis chirurgie vs chirurgie seule pour cancer du pancréas résecable ou borderline (NP4) [LIU2016], 8 études (3 RCT, 5 rétrospectives) étaient analysées incluant au total 833 patients. Les taux de résection complète étaient significativement plus élevés en cas de chimiothérapie néoadjuvante (OR poolé = 2,39, 95 % CI = 1,21–4,74,  $p = 0,012$ ). Il n'y avait pas de différence en termes de mortalité hospitalière (OR poolé = 1,27, 95 % CI = 0,35–4,58,  $p = 0,710$ ). La survie globale était meilleure pour le groupe néoadjuvant mais avec une significativité limite (hazard ratio poolé = 0,87, 95 % CI = 0,75–1,00,  $p = 0,051$ ). Dans une méta-analyse des études prospectives sur la chimiothérapie (gemcitabine, 5-FU, cisplatine, oxaliplatine, capécitabine, docetaxel) +/- radiothérapie d'induction avant chirurgie d'un cancer borderline (NP2) [FESTA2013], 10 études (5 essais de phase II, 5 études de cohorte prospectives) étaient analysées comprenant 182 patients. Il était rapporté une réponse partielle/complète chez 16 % (95 % CI = 9-28 %), une stabilité chez 69 % (95 % CI = 60-76 %) ou une progression chez 19 % (95 % CI = 13-25 %) des patients. Une exploration chirurgicale était effectuée chez 69 % (95 % CI = 56-80 %) et une résection chez 80 % (95 % CI = 66-90 %), dont 83 % de résection R0 (95 % CI = 74-

90 %). La survie médiane était de 12,4 mois [9-16] pour la totalité des patients : 22 mois [12-32] après résection vs 9,7 mois [8-41] sans résection.

Dans une revue des taux de réponses et de résection après traitement d'induction pour cancer du pancréas borderline au sein de 18 études (n = 959 patients), un traitement par chimiothérapie et radiothérapie était rapporté dans 13 études et par chimiothérapie seule (folfirinox ou gemcitabine/capécitabine) pour le reste. La réponse était complète chez 2,8 % (CI 0,8-4,7 %), partielle chez 28,7 % (CI 18,9 %-38,5 %), alors qu'il existait une stabilité de la maladie chez 45,9 % (CI 32,9 %-58,9 %), et une progression chez 16,9 % (CI 10,2 %-23,6 %). Au total 65,3 % (CI 54,2 %-76,5 %) des patients ont eu une résection (R0 chez 57,4 % ; CI 48,2 %-66,5 %). La survie médiane était de 25,9 mois (21,1-30,7 mois) après résection vs 11,9 mois (10,4-13,5 mois) sans résection. Dans une revue systématique (NP3) [SCHORN2017] évaluant l'impact d'un traitement néoadjuvant sur les caractéristiques histologiques d'un cancer du pancréas, résecable ou non (borderline ou localement avancé), 35 études avec données comparatives étaient analysées. En cas de traitement néoadjuvant, la taille tumorale était diminuée (T1/2 : RR 2,87, 95 % CI = 1,52–5,42, p = 0,001, T3/4 : RR 0,78, 95 % CI = 0,69–0,89, p = 0,0002), ainsi que le stade N (N0 : RR 2,14, 95 % CI = 1,85–2,46, P < 0,00001, N1 : RR 0,59, 95 % CI = 0,53–0,65, p < 0,00001), le taux de R0 était augmenté (R0 : RR 1,13, 95 % CI = 1,08–1,18, P < 0,00001, R1: RR 0,66, 95 % CI = 0,58–0,76, P < 0,00001), il y avait moins d'invasion périnerveuse (Pn1: RR 0,78, 95 %-CI : 0,73–0,83, p < 0,00001), moins d'invasion lymphatique (RR : 0,50, 95 %-CI : 0,36–0,70, p < 0,0001) et moins de tumeurs faiblement différenciées G3 (RR 0,82, 95 %-CI : 0,71–0,94, p = 0,005). (NP3) [TANG2016].

- Études rétrospectives :
  - Radiochimiothérapie (RTCT) d'induction

Dans une série de 109 patients ayant la résection d'un cancer du pancréas envahissant l'axe veineux (veine mésentérique supérieure et/ou veine porte), l'intervention était précédée d'une RTCT chez 74 vs pas de traitement d'induction chez 35. La survie globale était de 23 mois en cas de traitement d'induction vs 15 mois en son absence (p = 0,001). Il y avait plus de résections R0 et de tumeurs N- en cas de traitement d'induction (p < 0,0001 pour les 2), mais pas d'impact de ce traitement sur la nécessité d'une résection veineuse. Après stratification sur le type d'envahissement veineux selon la classification d'Ishikawa, l'amélioration des taux de résection R0 et de survie globale par le traitement d'induction était observée pour les types II et III mais pas pour les types IV ou V (envahissement bilatéral ± voies de dérivations). (NP4) [CHUN2010].

Dans une série monocentrique rétrospective de 51 patients avec tumeur borderline (NP4) [CHO2013A], 30 patients avaient une RTCT d'induction vs pas de traitement d'induction chez 21 patients. Les groupes étaient comparables sur les données préopératoires et en termes de suites opératoires (morbidité 26,7 % dans le groupe RTCT+ vs 23,8 % dans le groupe RTCT-). Dans le groupe RTCT+, il était observé une taille tumorale moindre (1,65 (± 0,92) vs 2,69 (± .64), p < 0,001) et moins d'invasion neurovasculaire (40 % vs 76 %, p = 0,01). La survie médiane était de 45 mois dans le groupe RTCT+ vs 23,5 mois dans groupe RTCT- (p = 0,045) et la survie sans récurrence de 21 vs 10,6 mois (p = 0,004).

Dans une série rétrospective (NP4) [SHO2015], 85 patients résecables ou borderline traités par RTCT néoadjuvante (50 ou 54 Gy avec gemcitabine) étaient comparés à 99 patients sans traitement néoadjuvant. Dans le groupe néoadjuvant, il y avait moins de tumeur N+ et le stade était significativement plus faible. Dans le groupe borderline, le taux de résection R0 était de 92 % en cas de traitement néoadjuvant vs 68 % en l'absence (p = 0,004). Les taux de chimiothérapie adjuvante étaient comparables entre les groupes. En intention de traiter, il y avait une amélioration significative de la survie avec le traitement d'induction chez les patients avec tumeur résecable mais pas chez les borderline (p = 0,343).

Une étude (NP3) [SHO2015A] comparait 100 patients résecables vs 69 borderline veineux vs 31 borderline artériels vs 48 LAPC traités par RTCT (50 ou 54 Gy avec gemcitabine) d'induction. Il était rapporté une amélioration significative de la survie avec le traitement néoadjuvant chez les patients ayant un cancer borderline veineux (26,6 vs 15,5 mois, p = 0,0328) mais pas chez ceux ayant un cancer borderline artériel (18 vs 16,6 mois, pNS).

Dans une série de 504 patients traités à visée curative par chirurgie éventuellement précédée de RTCT d'induction pour cancer du pancréas résecable ou borderline selon NCCN (NP3) [FUJII2017], il y avait 273 patients ayant un cancer résecable (233 chirurgie d'emblée, 40 RTCT néoadjuvant) et 231 ayant un cancer borderline (129 borderline veineux (BR-PV) dont 102 chirurgie d'emblée/27 RTCT ; 102 borderline artériel (BR-A dont 81 chirurgie d'emblée/21 RTCT). Les taux de résection curative étaient comparables entre les groupes (88 % dans groupes chirurgie d'emblée vs 90 % en cas de RTCT néoadjuvant). Les taux de tumeur N+ étaient de

39 % en cas de RTCT vs 71 % si chirurgie d'emblée ( $p < 0,001$ ). L'incidence de marge positive en histologie était diminuée par la RTCT néoadjuvante uniquement chez les patients borderline (odds ratios : 0,060 ( $p = 0,010$ ) pour les BR-PV et 0,072 ( $p = 0,016$ ) pour les BR-A). Après score de propension, la médiane de survie était meilleure en cas de RTCT pour les patients BR-PV (28,4 vs 20,1 mois ;  $p = 0,044$ ) mais pas pour les résécables d'emblée. Pour BR-A il y avait une amélioration (18,1 vs 10,0 mois ;  $p = 0,046$ ) mais avec des résultats de survie restant décevants.

La RTCT pourrait stimuler le système immunitaire. Ainsi chez 52 patients ayant un adénocarcinome pancréatique borderline traités pour 22 par RTCT d'induction (gemcitabine + S-1) vs pas de traitement d'induction chez 30 (NP4) [HOMMA2014], le nombre de lymphocytes CD4+ et CD8+ infiltrants la tumeur était significativement plus élevé chez les patients ayant reçu une RTCT. Chez ces patients, la survie était meilleure en cas de CD8+ élevé en comparaison aux patients avec CD8+ bas.

#### – Chimiothérapie ± RTCT d'induction

Dans une étude rétrospective monocentrique (NP3) [BARUGOLA2012] comparant les suites opératoires et la survie des patients opérés de pancréatectomie soit d'emblée ( $n = 362$  patients), soit après traitement d'induction (chimiothérapie seule ou RTCT) pour tumeur borderline ( $n = 27$ ) ou localement avancée ( $n = 14$ ) (groupe néoadjuvant,  $n = 41$ ), les taux de morbi-mortalité étaient comparables entre les groupes ainsi que les durées opératoires, transfusions sanguines, saignement postopératoire et ré-intervention. Il n'y avait pas de différence entre chimiothérapie seule et RTCT. Dans le groupe d'induction, il y avait une réponse histologique complète chez 13,6 %, moins de tumeurs N+ (31,7 % vs 86,2 % dans le groupe chirurgie d'emblée ;  $p < 0,001$ ) et moins de T3-T4, avec des taux de résection R0 comparables entre les groupes. La survie médiane spécifique de la maladie était de 35 mois dans le groupe d'induction vs 27 mois dans le groupe chirurgie d'emblée (pNS). Dans le groupe néoadjuvant, les taux de survie étaient comparables entre les patients N0 vs N1.

Dans une étude rétrospective multicentrique française (NP4) [PIETRASZ2015], rapportant les résultats de 80 malades ayant soit une tumeur borderline ( $n = 47$ ), soit une tumeur localement avancée ( $n = 33$ ) traités par folfirinix (nombre moyen de 6 cures [1-30]) puis radiochimiothérapie chez 65 %, une résection R0 était obtenue chez 84 %. Il était observé un taux de réponse histologique majeure (ypT0 ou T1 N0) chez 21 patients (26 %, dont 4 après folfirinix et 17 après folfirinix + RTCT). Cette réponse histologique majeure était un facteur pronostique indépendant de survie sans récurrence en multivarié (hazard ratio 0,38 ;  $p = 0,035$ ). Après un suivi médian de 38,2 mois, la survie médiane depuis le diagnostic, depuis la chirurgie et la survie sans récurrence étaient respectivement de 59,2 mois, 43,5 mois et 17,4 mois. Cette série a été publiée avec un nombre accru de malades : 203 dont 106 avec tumeur BL et 97 avec tumeur localement avancée. Le nombre médian de cycles de folfirinix était de 6 (Extr 1-30) ; 50 % ( $n = 102$ ) des patients ont reçu de plus une CRT préopératoire. Le délai médian entre le diagnostic et l'intervention était respectivement de 5,4 et 8,7 mois après folfirinix et folfirinix + radiochimiothérapie ( $p = 0,001$ ). La mortalité à J90, les complications majeures et le taux de fistule pancréatique étaient de 4,4 %, 17,7 %, et 5,4 %, respectivement. Avec un suivi de 45 mois, la survie globale et sans récurrence était de 45,4 mois et 16,2 mois, respectivement. Les patients qui ont eu une CRT avaient davantage de résection R0 (89,2 % vs 76,3 % ;  $p = 0,017$ ), de ypN0 (76,2 % vs 48,5 % ;  $p < 0,001$ ), et de réponse pathologique majeure (33,3 % vs 12,9 % ;  $p = 0,001$ ). Dans le groupe folfirinix + CRT, le taux de récurrence locorégionale était plus bas (28,3 % vs 50,7 % ;  $p = 0,004$ ) et la survie globale meilleure (57,8 vs 35,5 mois ;  $p = 0,007$ ) qu'après folfirinix seul. Les résultats de cette série rétrospective doivent être interprétés avec prudence étant donné l'absence de randomisation, son caractère multicentrique avec une prise en charge possiblement hétérogène, le biais de sélection péropératoire que peut représenter la CRT, et l'absence d'analyse en intention de traiter.

Dans une étude monocentrique rétrospective (NP3) [FERRONE2015], 40 patients avec cancer du pancréas localement avancé ou borderline traités par chimiothérapie d'induction par folfirinix ± RTCT puis résection étaient comparés à 87 patients sans traitement d'induction pour cancer résécable. Une résection R0 secondaire était possible chez 92 % du premier groupe de patients (vs 86 % pour le second groupe, pNS). En anatomopathologie, les tumeurs étaient plus petites dans le groupe traitement d'induction (stade IIa 40 % vs stade IIb 78 %,  $p = 0,006$ ), moins souvent N+ (35 % vs 79 %,  $p < 0,001$ ), avec moins d'invasion lymphatique (35 % vs 70 %,  $p < 0,001$ ) et périneurale (72 % vs 95 %). Après un suivi médian de 11 mois, la survie était significativement augmentée dans le groupe folfirinix vs chirurgie d'emblée ( $p = 0,008$ ).

Dans une série de 101 patients ayant un cancer du pancréas borderline (NP4) [RASHID2016] traités par une chimiothérapie d'induction par gemcitabine-docetaxel-capecitabine puis RT stéréotaxique puis chirurgie, un traitement d'induction complet était possible chez 94 patients (93 %), suivi de résection chez 55 (54,5 %), R0

chez 53 (96,4 %). Il existait une réponse histologique chez 45 patients (82 %), complète chez 10 (14,5 %). Les survies sans récurrence et globale médianes étaient de 23 mois (95 % CI 14,5–31,5) et de 33 mois (95 % CI, 25,0–41,0) chez les patients réséqués vs 14 mois pour les non réséqués ( $p < 0,05$  pour les 2).

Dans une série de 81 patients avec cancer borderline ( $n = 76$ ) ou localement avancé opérés après chimiothérapie d'induction (le plus souvent gemcitabine, docetaxel et capecitabine) puis RT stéréotaxique (NP4) [MELLON2017], une évaluation TRG sur la pièce était effectuée selon le TRG du College of American Pathology. Il existait une corrélation entre la baisse du CA19-9 et un TRG élevé ( $p = 0,02$ ) ou la valeur du SUVmax post-traitement ( $p = 0,01$ ). Parmi les patients en réponse complète TRG0 ( $n = 6$ ), il n'était noté aucun décès à l'issue du suivi (médiane 32,5 mois) et une seule progression. La survie était meilleure en cas de réponse complète que partielle (SSR  $p = 0,03$ , SG  $p = 0,05$ ). En revanche, la survie était comparable entre les TRG1 (même avec seulement quelques cellules tumorales résiduelles,  $n = 10$ ) et autres TRG1-3.

Dans une série de 176 patients dont 148 avec tumeur résécable réséquée d'emblée suivie de chimiothérapie adjuvante et 28 avec tumeur borderline traitée par chimiothérapie ( $\pm$  RT) d'induction puis chirurgie (NP3) [PICOZZI2017], les patients borderline avaient une tumeur plus petite au moment de la chirurgie (22 vs 32 mm ;  $p = 0,001$ ) et des taux de N+ inférieur (43 % vs 65 % ;  $p = 0,028$ ). Il n'y avait pas de différence de survie en termes de survie globale et de survie sans récurrence entre les résécables et les borderline.

- Essai prospectif randomisé

Un essai randomisé (phase 2/3) multicentrique publié en 2018, initialement prévu pour 110 patients, a finalement inclus 58 patients avec un ADCP borderline, répartis en traitement par gemcitabine+ radiothérapie (54 Gray) et résection d'emblée suivie de radiochimiothérapie. Le critère principal était la survie à 2 ans. Lors de l'analyse intermédiaire prévue à l'inclusion de la moitié des malades et après exclusion de 8 patients ayant retiré leur consentement, la survie à 2 ans et la médiane de survie en intention de traiter étaient significativement meilleures dans le bras néoadjuvant (induction) ( $n = 27$ ) que dans le bras chirurgie d'emblée ( $n=23$ ) : 40,7 % et 21 mois versus 26,1 %, 12 mois, hazard ratio 1,495 (95 % CI = 0,66-3,36),  $p = 0,028$ . Le taux de résection R0 était également significativement meilleur dans le bras néoadjuvant (induction) que dans le bras chirurgie d'emblée ( $n = 14$ , 51,8 % vs  $n = 6$ , 26,1 %,  $p = 0,004$ ). Au vu de ces résultats, cette étude a été interrompue précocement par le comité de surveillance. [JANG2018] (NP2).

### 3. Objectifs secondaires du traitement d'induction pour cancer borderline et bénéfices indirects

- Identifier les mauvais candidats à la chirurgie (biologie tumorale, chimiosensibilité, altération de l'état général, etc.)

Un traitement d'induction permet de sélectionner les bons candidats à la chirurgie, en testant la biologie tumorale et la chimiosensibilité et en évitant la morbidité (mortalité) d'une chirurgie inutile chez les patients à faible réserve physiologique du fait de l'âge et/ou des comorbidités ou présentant une évolution métastatique précoce. Dans des séries anciennes, 20 % à 30 % des patients avec cancer du pancréas potentiellement résécable ou localement avancé ont une maladie métastatique radiologiquement occulte qui peut être révélée par une exploration chirurgicale (NP4) [CONTRERAS2009]. Le taux de détection des métastases radiologiquement occultes augmente avec l'intervalle entre l'opération et l'imagerie la plus récente (NP3) [GLANT2011]. Dans une étude américaine (NP4) [ABBOTT2013], une chimioradiothérapie néoadjuvante pour cancer du pancréas chez 164 patients permettait d'identifier les patients avec évolution métastatique précoce ( $n = 18$ ) ou à faible réserve physiologique (mauvais état général) ( $n = 17$ ) et par là d'éviter la morbidité et le coût d'une intervention chirurgicale inutile (mais on notait l'absence de données spécifiques aux tumeurs borderline). Chez 64 patients avec cancer du pancréas borderline traités par chimiothérapie néoadjuvante (NP4) [ROSE2014], un pourcentage plus important de patients ayant eu une résection (97 vs 70 % ;  $p = 0,006$ ) était capable de recevoir la totalité du traitement néoadjuvant sur 24 semaines. Une tentative de résection était effectuée chez 39 patients (61 %) dont 31 (48 %) l'avaient effectivement. Il n'y avait aucun décès à J 90 et un taux de complication majeure de 16 %. Les survies globales à 1 et 2 ans étaient de 100 % et 85 % chez les patients avec résection vs 66 et 20 % sans résection. Concernant la sélection chez les patients âgés, dans une série de 246 patients (NP4) [MIURA2015] -dont 36 (15 %)  $\geq 75$  ans- traités par traitement néoadjuvant (RTCT et/ou chimiothérapie)  $\pm$  chirurgie pour cancer du pancréas résécable ou borderline, l'échec de la stratégie thérapeutique complète était associé au caractère borderline de la tumeur (OR = 0,26,  $p = 0,001$ ), ainsi qu'à une augmentation du taux de Ca 19-9 post-traitement versus pré-traitement (OR 0,27, 95 % CI = 0,14–0,53) et un index de Charlson  $\geq 6$  (OR 0,44, 95 % CI = 0,22–0,86). Parmi les 177 patients qui pouvaient avoir la stratégie thérapeutique complète, il n'y avait pas de différence de survie entre les patients âgés et les plus jeunes (27,2

vs 36,5 mois,  $p = 0,47$ ). Dans une série monocentrique rétrospective (NP4) [COOPER2014] avec des patients de plus de 70 ans traités pour cancer du pancréas résécable ( $n = 153$ ) ou borderline ( $n = 26$ ), dont 153 (85 %) ayant reçu un traitement néoadjuvant, il n'y avait pas de résection secondaire chez 79 patients en raison de la progression de la maladie ( $n = 46$ ), d'un statut de performance insuffisant ( $n = 23$ ) ou autre ( $n = 10$ , essentiellement préférence du patient).

### Paramètres de sélection

Pour faciliter la sélection des patients avec cancer du pancréas borderline candidats à une chirurgie après traitement d'induction, divers paramètres et scores pronostiques ont été examinés, principalement le taux de CA 19-9 après traitement d'induction.

Chez 43 patients avec cancer borderline traité par RTCT d'induction à base de gemcitabine (NP4) [KOBAYASHI2014], les facteurs pronostiques indépendants en analyse multivariée étaient la diminution  $\geq 50\%$  du taux de CA19-9 sérique (HR 3,445 (1,559-7,613) et la présence d'un envahissement artériel (HR 1,430 (0,599-3,415)). Dans une série rétrospective monocentrique de 235 patients traités par chimiothérapie et/ou RTCT première pour cancer du pancréas résécable ou borderline (NP4) [ALDAKKAK2015], les auteurs ont analysé la valeur pronostique du taux de CA19-9 post-traitement d'induction. Chez les patients ayant finalement eu une résection ( $n = 168$ ), la survie médiane était de 46,2 mois en cas de CA19-9 préopératoire normal ( $\leq 35$ ) vs 26,4 mois en cas de CA19-9 élevé ( $p = 0,03$ ). La baisse du CA19-9 sous chimiothérapie était en analyse multivariée le seul facteur pronostique indépendant (hazard ratio: 1,80,  $p = 0,02$ ). Dans une étude monocentrique rétrospective analysant la cinétique du CA19-9 lors d'un traitement néoadjuvant et sa valeur pronostique chez 78 patients dont 40 avec tumeur borderline (NP4) [BOONE2014], une diminution de plus de 50 % était un facteur prédictif de résection R0 chez les patients borderline (81 vs 50 %,  $p = 0,07$ ) avec OR de résection R0 de 4,2 chez les borderline avec réduction de 50 % du CA19-9 (taux de CA19-9 avant chimiothérapie non prédictif). Il n'y avait aucune résection R0 chez les borderline en cas d'augmentation du CA19-9 ( $n = 5$ ).

Dans le contexte d'induction, un score pronostique de Glasgow (GPS) à 2 était un facteur indépendant de mauvaise survie sans progression et globale dans une série de 96 patients avec cancer du pancréas non résécable (NP4) [KURAHARA2015].

D'autres paramètres de sélection ont été rapportés, qui restent pour l'heure du domaine de la recherche. Dans une série de 62 patients ayant un cancer borderline veineux ( $n = 42$ ) ou artériel ( $n = 20$ ) (NP3) [GLAZER2016], un ratio neutrophile sur lymphocytes augmenté après traitement néoadjuvant ( $n = 19$  patients, NLR passé de  $3,2 \pm 3,6$  à  $8,2 \pm 4,9$ ) était associé à une survie moins bonne que celle des patients avec ratio stable ( $n = 43$ , NLR de  $3,0 \pm 1,7$  à  $3,2 \pm 1,8$ ) avec un hazard ratio de 2,9 ( $p = 0,02$ ). En analyse multivariée par Cox, un ratio augmenté était un facteur indépendant de moins bonne survie (en plus du statut N1). Dans une série rétrospective monocentrique (NP3) [AKAHORI2015] de 83 patients traités par radiochimiothérapie néoadjuvante pour cancer du pancréas résécable ( $n = 34$ ) ou borderline ( $n = 49$ ), ceux qui avaient une diminution de la densité musculaire (en unités Hounsfield) au niveau de la troisième vertèbre lombaire avaient de façon significative des durées d'hospitalisation plus longues et un pronostic plus péjoratif (survie médiane de 18,5 mois vs 46,6 mois,  $p < 0,05$ ). En analyse multivariée, ce paramètre était un facteur pronostique indépendant.

- Permettre une stratégie thérapeutique complète

L'administration des traitements de chimiothérapie et/ou radiothérapie avant la chirurgie augmente la possibilité pour les patients de recevoir toutes les composantes du traitement non chirurgical. Cette possibilité est amoindrie en postopératoire du fait des complications chirurgicales, du choix du patient ou d'autres facteurs chez au moins 25 % des patients candidats à un traitement adjuvant après chirurgie première (NP4) [SOHN2000]. Ainsi, les études de l'hôpital Johns Hopkins (NP3) [HERMAN2008], de la Mayo Clinic (NP3) [CORSINI2008] et l'analyse des bases de données SEER / Medicare (NP3) [LIM2003] montrent qu'au mieux 60 % des patients qui ont une chirurgie en première intention reçoivent un traitement adjuvant. Dans l'étude CONKO-001, seulement 63 % des patients ont reçu le traitement adjuvant prévu (NP2) [OETTLE2007], alors que dans le contexte néoadjuvant, 73 à 100 % des patients ont terminé la majeure partie du traitement (NP3) [GILLEN2010]. Il n'y a toutefois pas d'études spécifiques aux cancers borderline dans ce contexte.

- Améliorer les suites opératoires et potentiellement leur impact sur la survie spécifique de la maladie (bénéfice indirect)

Une diminution du taux de fistule anastomotique a été rapportée après traitement néoadjuvant, en particulier en cas de radiothérapie, du fait d'un pancréas rendu plus ferme (NP4) [RUSSO2016]. Dans une étude monocentrique rétrospective sur 40 patients avec cancer du pancréas borderline ou localement avancé traités par chimiothérapie d'induction par folfirinix ± RTCT puis réséqués vs 87 patients sans traitement néoadjuvant pour cancer résécable (NP3) [FERRONE2015], la morbidité était significativement inférieure dans le groupe folfirinix comparé au groupe chirurgie d'emblée (36 % vs 63 %;  $p = 0,006$ ). Dans une série de 1 562 patients traités pour cancer du pancréas (NP3) [COOPER2015], un traitement néoadjuvant était administré chez 199 patients (12,7 %, chimiothérapie seule chez 99 et radiothérapie ± chimiothérapie chez 100). En dépit de plus de résection vasculaire et de plus de drainage biliaire dans le groupe néoadjuvant, les groupes étaient comparables en termes de taux de mortalité (2,0 % vs 1,5 %,  $p = 0,56$ ) et de morbidité (56,3 % vs 52,8 %,  $p = 0,35$ ) à 30 jours. Il y avait moins d'infections du site opératoire dans le groupe néoadjuvant (3,0 % vs 10,3 %,  $p = 0,001$ ) et moins de fistules pancréatiques chez les patients ayant eu une radiothérapie (7,3 % vs 15,4 %,  $p = 0,03$ ). Dans une série de 28 patients traités par RTCT préopératoire (50Gy avec gemcitabine) avant pancréatectomie gauche pour adénocarcinome T3 vs 30 patients sans traitement néoadjuvant (NP3) [TAKAHASHI2011], il n'y avait pas de fistule pancréatique chez 86 % des patients du groupe traitement d'induction vs 33 % pour les patients opérés d'emblée, et significativement moins de fistules grades B ou C dans le groupe traitement d'induction ( $p = 0,031$ ). Parmi 61 patients ayant un cancer résécable ou borderline traités par RTCT d'induction (50 ou 54 Gy avec gemcitabine) comparés à 71 patients sans traitement d'induction (NP3) [SHO2013], les suites opératoires étaient comparables entre les groupes en dépit de plus de tumeur borderline et plus de résections vasculaires dans le groupe traitement d'induction. Il y avait une diminution significative des taux de fistule pancréatique (19 % vs 34 %,  $p = 0,0455$ ) et de la durée de séjour (33 vs 45 jours,  $p = 0,0173$ ) dans le groupe traitement néoadjuvant, ainsi que du taux de métastases ganglionnaires (23 % vs 56 %,  $p = 0,0001$ ) et du stade tumoral ( $p = 0,0003$ ). Compte tenu de l'impact connu des complications sur le risque de récurrence, diminuer la morbidité peut en théorie améliorer la survie spécifiquement liée à la maladie.

#### 4. Drainage biliaire et traitement néoadjuvant

Chez les patients recevant un traitement néoadjuvant ou d'induction, d'une durée usuelle de 3 à 6 mois, un drainage biliaire durable est essentiel pour les patients présentant un adénocarcinome du pancréas céphalique. En effet, ces patients 1) seront opérés de manière décalée (quelques semaines) et doivent être mis à l'abri d'une complication biliaire ; 2) de nombreux agents de chimiothérapie nécessitent une quasi-normalisation de la fonction hépatique et 3) l'immunosuppression du traitement néoadjuvant peut prédisposer les patients à un sepsis biliaire (cholangite, angiocholite) en cas d'absence de drainage biliaire efficace, ce qui entraînerait des interruptions de traitement, des procédures supplémentaires et une augmentation de la morbidité.

Lors de la conférence d'experts de l'EORTC [LUTZ2017A], avant un traitement multimodal préopératoire (chimio et/ou radiochimiothérapie), la mise en place d'une prothèse biliaire était jugée utile en cas de cholangite, mais pas nécessairement chez les patients présentant une cholestase isolée sans aucun signe d'infection (64 % des experts étaient pour un drainage systématique chez tous les patients). 18 % des experts étaient plus restrictifs et ne proposeraient un drainage biliaire qu'en cas d'élévation considérable du taux de bilirubine (limite supérieure de la normale (LSN)). Dans tous les cas, le taux de bilirubine doit être abaissé à 1,5 X la normale en cas de traitement par folfirinix préopératoire, du fait de la toxicité accrue de l'Irinotécan en cas d'ictère.

#### Type de prothèse biliaire et traitement néoadjuvant

Lors de la conférence d'expert de l'EORTC, le type de prothèse proposée était une prothèse courte métallique (54 % contre 46 % pour une prothèse plastique).

En effet, les données de la littérature sont en faveur de l'utilisation des prothèses métalliques (couvertes ou non couvertes), en raison d'une durée de perméabilité plus longue ((NP4) [AADAM2012] [HAAL2017] [SIDDIQUI2013]), et du moindre risque de cholangite ou de ré-intervention pour désobstruction ((NP4) [ADAMS2012] [BALLARD2018] [CRIPPA2016] [KUBOTA2014] [TOL2016] [TSUBOI2016]) interférant avec un traitement néoadjuvant.

#### - Perméabilité

5 études ont apporté des informations concernant les durées et taux de perméabilités des prothèses biliaires en cours de traitement néoadjuvant ((NP4) [AADAM2012] [ADAMS2012] [HAAL2017] [KUBOTA2014] [SIDDIQUI2013]).

L'étude de Haal et coll. a tenté d'évaluer l'impact du traitement néoadjuvant sur le risque biliaire dans un contexte d'adénocarcinome du pancréas avec prothèse biliaire en place (métallique ou plastique). Dans cette étude comparative rétrospective incluant 291 patients (151 prothèses métalliques et 140 prothèses plastiques), la durée médiane de perméabilité des prothèses biliaires (métalliques couvertes ou plastiques) ne différait pas entre les patients recevant ou non un traitement par radio/chimiothérapie. À 3 et 6 mois, les taux de perméabilité des prothèses biliaires métalliques couvertes étaient de 87 % et de 83 % chez les patients sans radio/chimiothérapie et de 96 % et 83 % chez les patients sous traitement, respectivement. Les taux de perméabilité du plastique étaient de 69 % et de 55 % chez les patients sans traitement et de 85 % et 39 % chez les patients sous traitement, respectivement. Après 1 an, 78 % des prothèses biliaires métalliques couvertes étaient encore perméables chez les patients sans radio/chimiothérapie et 69 % des patients sous traitement oncologique. Ainsi le traitement néoadjuvant ne semblait pas interférer avec le bon fonctionnement des prothèses biliaires. À noter que plus d'évènements étaient rapportés dans le groupe prothèses plastiques. [HAAL2017] (NP4).

Deux études ont comparé rétrospectivement le délai de perméabilité des prothèses métalliques couvertes et plastiques en cours de traitement néoadjuvant pour adénocarcinome du pancréas résécable ou borderline (NP4) [ADAMS2012] [KUBOTA2014]. Adams et coll. ont montré que le délai de survenue de la première complication était 5 fois plus long dans le groupe prothèse métallique (44 vs 200 jours) ( $p < 0,0001$ ). De manière complémentaire, dans l'étude de Kubota et coll., le délai avant ré-intervention était significativement plus long dans le groupe prothèse métallique (97 jours vs 55 j ;  $p < 0,05$ ).

Le drainage biliaire par mise en place de prothèse métallique couverte ou non couverte semble être adopté comme la technique de référence bien qu'aucune étude randomisée n'ait été publiée ou même réalisée. Les données disponibles objectivent une durée moyenne de perméabilité de 6,6 mois (de 1 à 20 mois) (NP4) [SIDDIQUI2013]. Dans cette étude, le taux d'obstruction des prothèses métalliques était de 5,8 %. Ces résultats sont concordants avec l'étude d'Adam et coll. (NP4) [AADAM2012] où le délai médian entre l'introduction du traitement néoadjuvant et le bilan de réévaluation était de 104 jours (extrêmes: 70-260 jours). Après ce délai médian, 88 % des SEMS sont restées perméables. Au bout de 260 jours, un dysfonctionnement de l'endoprothèse s'est produit chez 15 % des patients. Ceux-ci incluaient une obstruction de prothèse dans 13 % des cas et une migration de prothèse dans 2 %.

Ces données sont concordantes avec la méta-analyse de Crippa et coll. (NP2) [CRIPPA2016]. Cette méta-analyse a sélectionné une étude randomisée contrôlée et 4 études rétrospectives, incluant 704 patients. Parmi ceux-ci, 202 patients (29,5 %) ont été traités avec des prothèses métalliques et 502 (70,5 %) avec des prothèses plastiques. Le taux de ré-intervention endoscopique après drainage biliaire préopératoire était significativement plus faible chez le stent métallique (3,4 %) que chez le stent plastique (14,8 %) ( $p < 0,0001$ ).

Dans l'étude de Tol (NP4) [TOL2016], 53 patients ont eu un drainage biliaire préopératoire avec stents métalliques couverts contre 102 patients traités avec des stents plastiques. Les taux de complications liées au drainage étaient de 24 % dans le groupe stents métalliques contre 46 % dans le groupe des stents plastiques (risque relatif d'utilisation de stents en plastique 1,9, IC à 95 % 1,1 à 3,2,  $p = 0,011$ ). Les complications liées à l'endoprothèse (occlusion et échange) étaient de 6 % vs 31 % ( $p = 0,003$ ).

#### - Complications en cours de traitement néoadjuvant et prothèses

Trois études ont évalué le risque de complication biliaire pour les patients présentant une prothèse biliaire, en cours de traitement néoadjuvant ((NP4) [ADAMS2012] [BALLARD2018] [TSUBOI2016]).

Dans une étude retrospective évaluant le taux de complications relatives au type de prothèse biliaire en cours de traitement néoadjuvant, Adams et coll. ont objectivé des taux de complication 7 fois plus élevés en cas de prothèses plastiques, (RR 0,20 (IC 95 % = 0,14-0,30)), comparativement aux prothèses métalliques (RR 0,03 (IC 95 % = 0,01-0,06)). De plus, le taux d'hospitalisation pour complications liées à l'endoprothèse était 3 fois plus élevé dans le groupe prothèse plastique (NP4) [ADAMS2012].

Tsuboi et coll. ont évalué le risque de non-réalisation ou report de cure de radio/chimiothérapie néoadjuvante pour la survenue d'événements biliaires. Sur 20 patients (9 prothèses métalliques ; 11 prothèses plastiques), le traitement néoadjuvant a dû être reporté dans 9 cas avec un stent en plastique et 1 cas avec un stent métallique ( $p = 0,01$ ). Les taux de complications dus au drainage biliaire étaient de 0 % (0/9) avec des stents métalliques et 72,7 % (8/11) avec des stents en plastique ( $p = 0,01$ ). (NP4) [TSUBOI2016].

Récemment, Ballard et coll. ont rapporté des données rétrospectives sur l'efficacité du drainage biliaire, les taux de dysfonction de prothèse et les événements indésirables en cours de traitement néoadjuvant, de 142 patients consécutifs atteints d'un cancer du pancréas. La durée médiane entre la mise en place de la prothèse biliaire métallique couverte et la fin de la séquence de traitement néoadjuvant/chirurgie était de 111 jours (extrêmes 44-282). Pendant le traitement néoadjuvant, une dysfonction de prothèse métallique nécessitant une ré-intervention est survenue chez 16 patients (11,2 %). (NP4) [BALLARD2018].

Ces données relatives aux complications des prothèses biliaires en cours de traitement néoadjuvant sont concordantes avec la méta-analyse de Crippa et coll. (NP2) [CRIPPA2016] dans laquelle avaient été sélectionnées une étude randomisée contrôlée-interventionnée et 4 études rétrospectives, incluant 704 patients. Parmi ceux-ci, 202 patients (29,5 %) ont été traités avec des prothèses métalliques et 502 (70,5 %) avec des stents en plastique. Le taux de ré-intervention endoscopique après drainage biliaire préopératoire était significativement plus faible chez le stent métallique (3,4 %) que chez le stent plastique (14,8 %) ( $p < 0,0001$ ).

## 5. Quel traitement d'induction ?

Une revue systématique de la littérature publiée en 2010 (NP3) [GILLEN2010] avait colligé les études rétrospectives ou les essais de phase I et II, utilisant dans 97 % des études une chimiothérapie (mono ou bi-chimiothérapie le plus souvent) et dans 94 % des études une radiothérapie (de 24 à 63 Gy). Dans ce travail, les tumeurs considérées initialement comme borderline ou localement avancées (une analyse distincte de ces 2 entités n'était pas faite par les auteurs) étaient opérées dans 33,2 % (95 % CI = 25,8 %-41,1 %) des cas, et la probabilité de réponse histologique complète et partielle était respectivement de 4,8 % (95 % CI 3,5 %-6,4 %)/30,2 % (95 % CI 24,5 %-36,3 %). Les taux de morbidité et de mortalité étaient respectivement de 39,1 % et 7,1 %. Une résection était plus souvent possible après une polychimiothérapie qu'après une monochimiothérapie : 33 % (CI = 25,2 %-41,3 %) versus 27,3 % (CI=18,1 %-37,5 %). En l'absence d'étude prospective comparative, aucun type de chimiothérapie ne pouvait clairement être considéré comme supérieur aux autres.

Les résultats de cette revue systématique ont été confirmés par une deuxième publiée en 2016 par Tang et coll. Sur un total de 18 études ( $n = 959$  patients), le taux de patients avec réponse complète était de 2,8 % (CI 0,8-4,7 %) et de réponse partielle de 28,7 % (CI 18,9 %-38,5 %). Une stabilité tumorale observée chez 45,9 % (CI 32,9 %-58,9 %) de tous les patients et une progression tumorale chez 16,9 % (CI 10,2 %-23,6 %). Le taux de résection était de 65,3 % (CI 54,2 %-76,5 %) et le taux de résection R0 de 57,4 % (CI 48,2 %-66,5 %). La médiane de survie pondérée était de 17,9 mois (extrêmes 14,7-21,2) pour l'ensemble de la cohorte, 25,9 mois (extrêmes 21,1-30,7) après résection, et 11,9 mois (extrêmes 10,4-13,5 mois) en l'absence de résection. [TANG2016] (NP3).

Actuellement, les deux schémas les plus prometteurs sont les protocoles folfirinix et gemcitabine plus nab-paclitaxel qui ont démontré leur efficacité en situation métastatique ((NP1) [CONROY2011] [VONHOFF2013]).

La chimiothérapie par folfirinix pour les tumeurs borderline ou localement avancées a été évaluée dans plusieurs études rétrospectives ou prospectives non randomisées, qui ont été reprises par deux revues systématiques.

La première publiée en 2015 par Petelli et coll. a analysé les études ayant évalué une chimiothérapie par folfirinix préopératoire avec ou sans radiothérapie chez des patients ayant une tumeur borderline ou localement avancée (non résécable) selon une méthodologie de méta-analyse. Treize études, totalisant 253 patients, ont été incluses. Après traitement, 43 % (95 % CI = 32,8-53,8) des patients ont été opérés dont 39,4 % (95 % CI = 32,4-46,9) ont eu une résection R0 (85 % des pièces opératoires). En particulier, parmi les patients ayant une tumeur borderline, une résection R0 a été possible dans 63,5 % (95 % CI = 49 %-76 %) des cas. Le taux de résection R0 chez les patients ayant une lésion initialement localement avancée (non résécable) était de 22,5 % (95 % CI = 13,3-35,4). [PETRELLI2015] (NP3).

Une deuxième méta-analyse, par Suker et coll., publiée en 2016 a analysé 13 études totalisant 689 patients, dont 355 (52 %) avaient une tumeur localement avancée. La médiane de survie globale à partir du début de la chimiothérapie par folfirinox variait de 10 à 33 mois selon les études, avec une médiane, après regroupement des malades, de 24,2 mois (95 % CI = 21,7–26,8). La médiane de survie sans progression variait de 3 à 20 mois selon les études avec une médiane de survie après poolage de 15,0 mois (95 % CI = 13,8–16,2). Dans 10 études totalisant 490 patients, 296 toxicités de grade 3-4 étaient rapportées (60,4 évènements pour 100 malades). Aucun décès n'a été attribué à une toxicité du traitement par folfirinox. La proportion de patients recevant une radiothérapie ou une radiochimiothérapie variait de 31 % à 100 % selon les études. Dans 8 études, 154 (57 %) des 271 patients recevaient la radiothérapie ou la radiochimiothérapie après folfirinox. Après regroupement, la proportion de patients recevant une radiothérapie était de 63,5 % (95 % CI = 43,3–81,6, I<sup>2</sup> 90 %). La proportion de patients ayant finalement une résection pour cancer localement avancé variait de 0 % à 43 % et, parmi ceux ayant eu une résection, la proportion de résection R0 variait de 50 à 100 %. Dans 12 études, 91 (28 %) des 325 patients inclus ont eu une résection après traitement par folfirinox. Après poolage, le taux de patients ayant eu une résection était de 25,9 % (95 % CI = 20,2–31,9, I<sup>2</sup> 24 %) et, parmi les résequés, le taux de résection R0 était de 78,4 % (95 % CI = 60,2–92,2, I<sup>2</sup> 64 %). Le taux de résection et de résection R0 en fonction de la réalisation ou non d'une radiothérapie n'était pas disponible dans cette méta-analyse. (NP3) [SUKER2016].

De même, la valeur de ces deux méta-analyses est limitée par une définition très probablement inhomogène des tumeurs borderline versus tumeurs localement avancées, l'absence d'inclusion d'essai randomisé, de l'utilisation inconstante et non randomisée de la radiothérapie et d'une définition potentiellement non homogène du caractère R0 (0 ou 1 mm) de l'exérèse.

Deux études prospectives de phase 2 sur ce même sujet ont été publiées récemment et évaluent un traitement par folfirinox suivi d'une radiochimiothérapie.

La première [KATZ2016] (NP3) a évalué la faisabilité de 4 cycles de folfirinox suivis d'une radiochimiothérapie (50,4 Gy + capécitabine) chez 22 patients ayant une tumeur borderline ; 68 % des patients ont été opérés et le taux de résection R0 était de 93 %. La deuxième [MURPHY2018] (NP3) a inclus 48 patients ayant un cancer borderline et un indice de performance ECOG < 2. Le protocole prévoyait 8 cycles de folfirinox, suivis en cas de bonne réponse d'une radiothérapie «short-course » (5 × 5 Gy) et en cas d'envahissement vasculaire persistant d'une radiochimiothérapie « longue » avec 5FU ou capécitabine. Parmi les 43 patients, 34 (79 %) ont reçu les 8 cycles de folfirinox planifiés. Vingt-sept patients (56 %) ont reçu une radiochimiothérapie courte et 17 patients (35 %) une longue. Une résection R0 (marge > 1 mm) a été possible chez 31 des 48 patients (65 % ; 95 % CI = 49 %-78 %), soit 97 % (31/32) des résections. La médiane de survie sans progression chez les 48 patients était de 14,7 mois (IC 95 % = 10,5- non atteinte) avec une survie sans progression à 2 ans de 43 %. La médiane de survie globale était de 37,7 mois (IC 95 % = 19,4- non atteinte) avec une survie globale à 2 ans de 56 %. Après résection, la médiane de survie sans récurrence était de 48,6 mois (IC 95 % = 14,4 –non atteinte).

La chimiothérapie par gemcitabine + nab-paclitaxel (G-nP) a été comparée au folfirinox dans une étude comparative ayant inclus 193 patients présentant une tumeur résécable ou borderline, dont 73 patients ont reçu une chimiothérapie par folfirinox et 120 une chimiothérapie à base de G-nP. La médiane de survie globale était de 38,7 mois après folfirinox versus 28,6 mois après G-nP (p = 0,214). Les patients ayant reçu un traitement par folfirinox étaient plus jeunes, avaient moins de comorbidités, plus fréquemment des tumeurs borderline et des tumeurs plus volumineuses que les patients ayant reçu du G-nP (tous : p < 0,05). Les 2 régimes de chimiothérapie permettaient une baisse de 80 % du taux de CA19-9 de façon égale (p = 0,8). Les taux de résection R0 étaient similaires (80 %), mais une chimiothérapie par folfirinox était associée à un moindre taux d'extension ganglionnaire (56 % vs 72 %; p = 0,028). Le taux de traitement adjuvant était similaire (74 vs 75 %; p = 0,79). Dans un modèle de Cox ajusté pour les critères initiaux et les variables liées au traitement, le type de chimiothérapie n'était pas associé à un gain de survie. Cependant, en analyse avec estimateurs de la probabilité inverse pondérée chez 166 patients, le folfirinox était associé à une augmentation de la survie globale de 4,9 mois comparativement au G-nP (p = 0,012). (NP3) [DHIR2018].

Le traitement néo-adjuvant ou d'induction ne semble pas augmenter la morbidité des pancréatectomies. Ainsi, dans une étude monocentrique prospective [DENBO2016] (NP3) ayant inclus 209 patients consécutifs, au moins une complication a été observée chez 159 (76 %) pendant les 90 premiers jours postopératoires. Les patients ayant eu une radiochimiothérapie préopératoire (n = 137, 66 %) avaient plus souvent une tumeur borderline résécable ou localement avancée, avaient reçu plus souvent une chimiothérapie préopératoire et ont eu plus souvent une résection vasculaire lors de la pancréatectomie que ceux n'ayant pas eu de radiochimiothérapie (tous, p < 0,05).

Cependant, il n'a pas été observé de différence significative concernant les taux de complications sévères, de réadmission, ou de mortalité entre ces 2 groupes (tous  $p > 0,05$ ). Après DPC, les taux de fistule pancréatique étaient équivalents entre les 2 groupes ( $p = 0,96$ ). À l'inverse les patients ayant reçu une radiochimiothérapie avant pancréatectomie gauche ont eu un taux de fistule pancréatique inférieur ( $p < 0,01$ ).

Dans un registre américain de 3 408 patients ayant eu une pancréatectomie (dont 2 596 ayant eu une DPC et 741 une pancréatectomie gauche), 934 (27,5 %) avaient reçu un traitement néoadjuvant : 496 chimiothérapies seules, 28 radiothérapies seules, et 410 chimiothérapies et radiothérapies combinées. Les mortalités et morbidités globales étaient similaires chez les patients ayant eu un traitement néoadjuvant et chez ceux ayant eu une chirurgie d'emblée. Le traitement néoadjuvant était associé à des taux plus faibles de fistule pancréatique (10,2 % vs 13,2 %,  $p = 0,017$ ), mais à des taux plus élevés de transfusions per ou péri-opératoires (27,4 % vs 20,3 %,  $p < 0,0001$ ). [COOLS2018] (NP3).

Plusieurs études prospectives sont en cours actuellement sur ce même sujet. Ces études devront en particulier établir si la réalisation d'une CRT après CT d'induction est utile ou non (essai PANDAS).

### 8.3.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

L'exérèse d'emblée d'un ADCP borderline expose, comparativement à l'exérèse d'une tumeur résécable d'emblée, à un taux plus élevé de résection R1 et à un moins bon pronostic à distance (NP2).

En cas de tumeur borderline, la réalisation d'un traitement d'induction (par rapport à une chirurgie d'emblée) :

- augmente la faisabilité d'une résection R0, sans augmentation de la morbi-mortalité immédiate, y compris en cas de résection vasculaire (veineuse et/ou artérielle) (NP3) ;
- augmente la faisabilité d'un traitement complet (associant chirurgie et chimiothérapie) (NP3) ;
- améliore la sélection des malades en évitant d'opérer d'emblée des patients ayant une évolution métastatique malgré ce traitement (NP3) ;
- est associée à une meilleure survie à long terme (NP3).

En cas d'ictère (bilirubine  $> 1,5$  X la normale), ce traitement d'induction doit être réalisé après mise en place d'une prothèse biliaire métallique expansible si possible par voie endoscopique (NP2).

La chimiothérapie d'induction la mieux évaluée est l'association folfirinnox modifiée (sous réserve de l'état général du patient et du résultat du phénotypage de la DPD), qui permet une exérèse secondaire chez environ 2/3 des patients ayant une tumeur borderline (NP2).

En cas de malade d'opérabilité limite (malade âgé ou dénutri, ou à l'état général altéré, ou ayant une comorbidité nécessitant un délai, comme une pancréatite aiguë), le traitement néoadjuvant (ou d'attente s'il s'agit d'un problème de comorbidité) doit être adapté (effets secondaires, durée). (NP3)

L'intérêt de la radiochimiothérapie associée reste mal évalué.

### 8.3.3. RECOMMANDATIONS

La chirurgie d'emblée n'est pas recommandée en cas de cancer du pancréas borderline du fait du risque élevé de marge(s) positive(s), dont l'impact pronostique négatif est établi (Grade C).

En cas de cancer du pancréas borderline veineux, un traitement néoadjuvant est recommandé même si la résection pancréatique et vasculaire est techniquement possible puisqu'une résection veineuse d'emblée est associée à un moins bon pronostic (Grade C).

En cas de cancer du pancréas borderline artériel, le traitement néoadjuvant est recommandé au lieu d'une résection immédiate compte tenu de la morbi-mortalité élevée et de l'absence de bénéfice carcinologique des pancréatectomies avec résection artérielle (Grade C).

En routine, si le patient n'est pas inclus dans un essai, une chimiothérapie (éventuellement suivie d'une radiochimiothérapie) est recommandée. En cas de contrôle de la maladie et chez des patients sélectionnés, une résection secondaire doit être proposée. Il n'y a toutefois pas de consensus sur le traitement d'induction optimal dans ce contexte (Grade C).

Le drainage biliaire est recommandé en cas de traitement néoadjuvant ou d'induction pour les patients ayant des symptômes biliaires ou si la bilirubine dépasse 1,5 fois la limite supérieure de la normale et si l'irinotécan doit être utilisé (Grade C).(cf. Q27).

Un drainage par prothèse métallique par voie endoscopique est recommandé, de préférence à une prothèse plastique (Grade B).

## 8.4. Question 33 : Quels sont les examens nécessaires à l'évaluation de la résecabilité secondaire ?

### 8.4.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### a) Clinique

L'évolution clinique sous traitement d'induction est importante mais mal évaluée dans la littérature. La disparition des douleurs liées à l'extension tumorale coeliaque, l'amélioration de l'état général et de l'état nutritionnel sous traitement d'induction sont en faveur de la résecabilité secondaire de la tumeur et donc de l'intervention mais il n'existe pas de données solides à ce sujet dans la littérature. À l'inverse, l'apparition ou la majoration d'une sarcopénie sont en défaveur de l'intervention mais il n'y a pas dans la littérature de données disponibles spécifiques aux tumeurs borderline sous traitement d'induction.

#### b) Évaluation de la réponse radiologique et métabolique

##### i. TDM

Comme lors du bilan d'extension initial, une TDM multiphasique faite selon les mêmes modalités est nécessaire à l'évaluation de la résecabilité après traitement préopératoire.

L'évaluation de la réponse d'un cancer du pancréas après traitement préopératoire est particulièrement difficile, en témoignent le nombre limité d'articles scientifiques sur le sujet ainsi que l'absence de consensus ou recommandations claires jusqu'à présent. Plusieurs études ont souligné depuis le début des années 2000 les difficultés rencontrées par l'imagerie morphologique TDM pour évaluer avec précision la réponse de ce cancer après traitement.

Dans une étude de 2009 comparant les performances de la TDM entre un groupe de seulement 12 patients ayant eu un traitement préopératoire et un groupe de 26 patients opérés d'emblée, Kim et coll. ne retrouvaient pas de différence pour déterminer la résecabilité entre les 2 groupes mais en revanche, il existait une faible capacité de la TDM à prédire le stade T dans le groupe néo-adjuvant (NP4) [KIM2009A].

En 2010, Morgan et coll. montraient sur des effectifs proches une tendance à la diminution des performances diagnostiques de la TDM pour prédire la résecabilité après traitement préopératoire, en raison essentiellement d'une surestimation des contacts tumoraux vasculaires (NP4) [MORGAN2010].

En 2012, l'équipe du MD Anderson Center (Houston, Texas) a confirmé ces résultats sur une plus large population, montrant sur une série rétrospective de 129 patients avec cancer du pancréas « borderline » que d'une part, la présence d'une réponse tumorale en imagerie était rare après traitement préopératoire, et que d'autre part, les critères RECIST n'étaient pas adaptés pour évaluer cette réponse (NP3) [KATZ2012].

En 2013, Dudeja et coll. montraient que sur une série de 16 patients avec cancers borderline ou localement avancés ayant eu un traitement préopératoire à base de cisplatine, interféron et 5-FU, 5 patients avaient in fine eu une résection chirurgicale R0, mais aucun n'avait présenté de régression des contacts vasculaires ni de réponse partielle selon les critères RECIST (NP4) [DUDEJA2013].

En 2013 également, Cassinotto et coll. réalisaient une analyse comparative des TDM préopératoires de 80 patients avec cancer de la tête du pancréas, 42 traités par chirurgie première et 38 par chirurgie après traitement néo-adjuvant, avec 2 lecteurs en aveugle de l'histoire clinique et notamment d'un antécédent ou non de traitement néo-adjuvant. Les résultats montraient que la performance diagnostique de la TDM pour prédire la résecabilité R0 était diminuée après traitement néo-adjuvant (58 % versus 83 %) et que la capacité à prédire la non-résecabilité était elle aussi significativement réduite (52 % versus 88 %) en raison principalement d'une surestimation des contacts vasculaires et de la taille tumorale après traitement néo-adjuvant (NP3) [CASSINOTTO2013].

Une autre étude radio-chirurgicale publiée en 2015 par Ferrone et coll. a confirmé ces données. Sur une série de 40 patients, 28 étaient encore considérés comme de résecabilité limite (borderline resectable = BR) ou localement avancés (LA) sur l'imagerie après traitement néo-adjuvant, et pourtant le taux de résection R0 fut de 92 % sur l'ensemble de la série (NP4) [FERRONE2015].

Dans une étude rétrospective multicentrique également ciblée sur les patients opérés après un traitement par folfirinix uniquement, Wagner et coll. montraient qu'une diminution significative de la taille tumorale pouvait

être observée après chimio(radio)thérapie, sans que la TDM soit toutefois capable de prédire la qualité des marges (NP3) [WAGNER2017].

Cependant, probablement en raison de leur caractère rétrospectif, de l'utilisation du folfirinix, et de la non-inclusion des patients explorés mais non réséqués, le taux de résécabilité complète apparaît très élevé dans ces 2 études (35 des 40 patients inclus pour Ferrone et coll., et 31 des 36 patients inclus pour Wagner et coll., sont R0), ce qui limite la puissance statistique pour rechercher d'éventuels critères de non-résécabilité.

Dans une étude prospective de 2014 réalisée sur 47 patients BL ou LA, Cassinotto et coll. ont comparé l'évolution de la taille et de l'extension vasculaire tumorale entre un groupe de 33 patients qui avaient eu une résection R0 et 14 réséqués R1 ou explorés mais non réséqués (NP3) [CASSINOTTO2014]. Les auteurs montraient que la présence d'une réduction, même partielle, du contact entre la tumeur et un axe artériel ou veineux péri-pancréatique était associée avec une forte probabilité d'obtenir une résection R0. De plus, la présence d'une diminution de taille tumorale était également corrélée à une résection R0. Et enfin, la persistance d'une maladie semblant localement avancée sur l'imagerie réalisée après traitement néo-adjuvant, et notamment la persistance d'une sténose ou occlusion de l'axe veineux mésentérico-porte n'était que faiblement prédictive d'une résection R1, à condition que la tumeur ait montré des signes de régression par rapport au TDM préopératoire.

Enfin, un article publié en 2018 par l'équipe du MD Anderson Center a montré que l'analyse en TDM de l'interface entre la tumeur et le parenchyme pancréatique adjacent pouvait apporter d'autres éléments que la taille tumorale et les contacts tumoraux avec les axes vasculaires péri-pancréatiques dans l'évaluation de la réponse après traitement néo-adjuvant. Dans une étude rétrospective portant sur 99 patients opérés après traitement néo-adjuvant, ils ont montré qu'une réponse de type 1, c'est-à-dire une interface entre la tumeur et le parenchyme pancréatique adjacent qui reste ou devient bien définie, était associée avec de plus grandes chances d'obtenir une réponse histologique complète ou quasi complète (21 % vs 0 %,  $p = 0,01$ ) (NP3) [AMER2018].

## ii. Autres examens (TEP, IRM, Imagerie fonctionnelle)

Une étude de 2010 portant sur 20 patients présentant un cancer du pancréas (CP) localement avancé montrait que la présence d'une diminution de plus de 50 % du « standard uptake values » (SUV) entre le TEP-FDG réalisé avant l'initiation du traitement néo-adjuvant et celui réalisé après, était fortement prédictive d'une résection R0 (NP4) [CHOI2010]. Trois autres études ont confirmé l'intérêt de la TEP-FDG dans l'évaluation de la réponse après traitement néo-adjuvant (NP4) [AKITA2017] [KITAKA2013] [SAKANE2017]. En effet, un pourcentage de diminution du SUV max entre le TEP pré thérapeutique et le TEP après traitement néo-adjuvant de plus de 46 % était associé à une bonne réponse histologique dans une étude prospective de 2013 portant sur 40 patients avec un cancer du pancréas résécable (NP4) [KITAKA2013]. Une autre étude rétrospective de 2017 portant sur 83 patients avec un cancer du pancréas résécable ou borderline montrait qu'un pourcentage de diminution relative de plus de 50 % du SUV max était associé à une meilleure réponse histologique et une meilleure survie après résection (NP4) [AKITA2017]. Ces derniers auteurs insistaient sur la nécessité de réaliser la TEP 8 semaines après la fin de la radiothérapie pour éviter les phénomènes inflammatoires qui pourraient en fausser l'interprétation. L'étude rétrospective de SAKANE et coll. ayant porté sur 25 patients ayant bénéficié d'un TEP-FDG avant et après la fin de la radiochimiothérapie néoadjuvante pour un cancer du pancréas a montré que les paramètres volumétriques (volume tumoral métabolique « MTV » et total lesion glycolysis « TLG ») étaient significativement plus bas chez les patients ayant une réponse histologique sur la pièce opératoire que chez les patients non répondeurs (NP4) [SAKANE2017].

L'imagerie de perfusion en TDM a aussi montré des résultats encourageants. Dès 2008, une étude sud-coréenne réalisée par Park et coll., montrait sur une trentaine de patients avec CP qu'une valeur initiale élevée de  $K^{trans}$  était associée en TDM à une bonne réponse tumorale (NP4) [PARK2009A]. En IRM cette fois, une étude portant sur une petite série de 11 patients a confirmé qu'une valeur initiale de  $K^{trans}$  élevée était associée à une bonne réponse après traitement antiangiogénique (NP4) [AKISIK2010]. Les techniques d'imagerie de perfusion sont peu développées en imagerie digestive et ces résultats intéressants n'ont pas encore été vérifiés à une plus large échelle.

Concernant l'imagerie de diffusion en IRM, 2 études portant sur 12 et 24 patients ont évalué l'intérêt de la diffusion pour prédire la réponse pathologique après traitement préopératoire, suggérant que des faibles valeurs d'ADC sur l'IRM prétraitement étaient associées à une faible réponse histologique (NP4) [CUNEO2014] [OKADA2017A]. Cependant, ces 2 études concernaient peu de patients et étaient centrées sur l'imagerie pré-

traitement. Une très récente étude de 2018 a montré que l'analyse de la modification des paramètres de diffusion en IRM pouvait avoir un intérêt pour évaluer la réponse (NP4) [DALAH2018]. Dans cette étude rétrospective portant sur 25 patients, les valeurs d'ADC post-radiochimiothérapie étaient inversement corrélées avec la réponse histologique.

### c) Bilan d'extension à distance en imagerie

Après traitement d'induction, le pourcentage de patients opérés mais n'ayant *in fine* pas de résection pour découverte per-opératoire de métastases hépatiques ou péritonéales est compris entre 2 % et 7 % (NP4) [MURPHY2018] [TZENG2014A].

Un nouveau bilan d'extension à distance, comprenant une IRM hépatique avec séquences de diffusion (voire une coelioscopie exploratrice), est souhaitable pour diminuer ce taux (avis d'experts).

### d) Marqueurs biologiques

CA 19-9 et réponse biologique – Quel impact du traitement néoadjuvant ? Est-il possible de prédire l'impact du traitement néoadjuvant par l'analyse des fluctuations du taux de CA 19-9 ?

La plupart des cancers « biliopancréatiques » expriment le marqueur tumoral CA 19-9, et ce marqueur sérique est donc considéré comme le marqueur tumoral standard du cancer du pancréas.

Peu d'études ont évalué de manière spécifique l'impact des fluctuations du taux de CA 19-9, au cours des traitements d'induction ou néoadjuvants pour adénocarcinome du pancréas. Seules les études évaluant ces fluctuations de manière spécifique (en critère principal de jugement) ont été utilisées. ((NP3) [BOONE2014] [KATZ2010] [RENI2017] [TAKAHASHI2010] [TZENG2014] [WILLIAMS2016]). Les études évaluant l'impact du taux sérique de CA 19-9 préthérapeutique, ou préopératoire de manière isolée, n'ont pas été retenues.

Les points spécifiquement étudiés étaient la corrélation entre les fluctuations ou normalisation du taux de CA 19-9 et le taux de résécabilité, la survie à long terme. La corrélation entre réponse biologique (CA 19-9), réponse radiologique et réponse histologique n'a été analysée de manière méthodologiquement pertinente dans aucune des études rapportées.

Dans une première étude publiée par Katz en 2010 (NP3) [KATZ2010], l'équipe du MD Anderson, a réalisé une étude a posteriori sur les données de patients inclus dans 2 études de phase 2 non randomisées s'intéressant aux patients présentant un adénocarcinome du pancréas résécable traité par radiochimiothérapie néoadjuvante (gemcitabine-RT et gemcitabine-cisplatine-RT), entre 1998 et 2006. L'objectif principal de cette étude était l'évaluation de la réponse biologique après radiochimiothérapie néoadjuvante et l'analyse de la concordance entre la réponse biologique et les critères oncologiques de récurrence et survie. Le taux de CA19-9 préthérapeutique était évaluable pour 99 patients (57 %) des 174 patients étudiés (taux médian 145 U/ml (2–8,614 U/ml), moyenne  $595 \pm 1,233$  U/ml). Le taux de CA19-9 après traitement était évaluable pour 129 patients (74 %) (taux médian 44 U/ml (1–6,926 U/ml), moyenne  $279 \pm 912$  U/ml). Parmi les 99 patients présentant un taux de CA19-9 préthérapeutique évaluable, 82 (83 %) avait un taux de CA19-9 évaluable après traitement (taux médian 42 U/ml (1–6,926 U/ml), moyenne  $316 \pm 1,078$  U/ml). Le taux de CA 19-9 préthérapeutique < 37 UI/ml avait une valeur prédictive positive (VPP) pour l'accès à une chirurgie d'exérèse de 86 %, mais une valeur prédictive négative de 33 %. Le taux de CA 19-9 < 61 UI/ml après traitement avait une VPP pour l'accès à une chirurgie d'exérèse de 93 % et une VPN de 28 %. La VPN appliquée au cut-off de 61 UI/ml restait faible (28 %) lorsque le test était appliqué aux seuls patients considérés comme résécables après le bilan de réévaluation. Les auteurs concluaient ainsi que le taux de CA 19-9 après traitement ne permettait pas d'identifier avec une puissance suffisante les patients présentant une progression occulte de la maladie tumorale. Bien que le taux de CA 19-9 après traitement (quel que soit le seuil utilisé) soit utile comme indicateur de pronostic au regard de la survie globale, la significativité du test n'était pas retrouvée pour les patients opérés secondairement. Pour l'analyse des fluctuations du taux de CA 19-9 après traitement, seuls 64 patients présentaient un taux de CA 19-9 préthérapeutique > 37 UI/ml. Le pronostic des patients présentant une diminution du taux de CA 19-9 était significativement meilleur que ceux présentant un taux stable ou en augmentation ( $n = 12$ ) (25,7 mois (95 % CI = 18,5–32,9 mois) versus 10,4 mois (95 % CI = 0–21,4 mois),  $p = 0,01$ ), et accédaient à une chirurgie d'exérèse de manière significativement plus importante (77 % versus 42 %,  $p = 0,02$ ). La VPP et la VPN pour la décroissance du taux de CA 19-9 prédictive d'accès à la chirurgie d'exérèse étaient de 77 % et 58 %, respectivement. Il n'était pas noté de corrélation entre la décroissance du taux de CA 19-9 après traitement et la réponse histologique sur pièce chirurgicale ( $p = 0,74$ ). (NP3) [KATZ2010]

Bien que l'utilité de CA 19-9 ait été jugée limitée dans leur article initial ((NP3) [KATZ2010]), l'équipe du MD Anderson a secondairement analysé une cohorte consécutive de 210 patients présentant un adénocarcinome du pancréas borderline avec un dosage du taux de CA 19-9 avant et après traitement préopératoire (NP3) [TZENG2014]. Les critères d'études étaient la réponse biologique (variations taux de CA 19-9 induites par le traitement préopératoire) ainsi que la corrélation réponse biologique et résecabilité secondaire. Le taux médian de CA 19-9 préthérapeutique et après RCT, chez les patients non opérés secondairement était respectivement plus élevé que dans le groupe des patients opérés (368 U/ml versus 211 U/ml;  $p = 0,020$  ; 222 U/ml versus 49 U/ml ;  $p < 0,001$ ). Une diminution du taux de CA 19-9 après RCT a été observée pour 116 patients sur 141 (82 %). Le taux médian de régression était de 72 % (0,3–99 %). Une normalisation du taux de CA 19-9 a été observée pour 47 (33 %) patients. Une augmentation du taux de CA 19-9 a été observée pour 25 (18 %) patients, avec un taux médian d'augmentation de 109 % (0–564 %). Le taux est resté stable pour un patient. Sur la base de l'analyse des courbes ROC, les taux de CA 19-9 préthérapeutique et après traitement, présentaient des AUC respectivement de 0,62 (95 % CI = 0,52–0,71 ;  $p < 0,020$ ) et 0,78 (95 % CI = 0,70–0,86 ;  $p < 0,001$ ) avec des valeurs seuils de 989 U/ml (préthérapeutique) et 106 U/ml (après traitement). Le taux de CA 19-9 après traitement était démontré comme plus pertinent en termes de prédiction de l'accès au geste chirurgical d'exérèse. Au total, 81 des 116 patients présentant une diminution du taux de CA 19-9 ont été opérés (VPP : 70 %) et 22 des 25 patients présentant une augmentation du taux de CA 19-9 n'ont pas été opérés (VPN : 88 %). En termes de normalisation du taux de CA 19-9 et de corrélation à la survie, une normalisation du taux de CA 19-9 était associée à de meilleure survie médiane globale parmi les patients opérés secondairement (37,9 mois (95 % CI 30,5–45,3) versus 26,0 mois (95 % CI 19,6–32,4) ;  $p < 0,020$ ) mais également dans le sous-groupe de patients non opérés (15,0 mois (95 % CI 7,6–22,4) versus 11,0 mois (95 % CI 9,4–12,6) ;  $p = 0,022$ ). En analyse multivariée, la résection chirurgicale [hazard ratio (HR) 3,86, 95 % CI 2,58–5,81 ;  $p < 0,001$ ] et la normalisation du taux de CA 19-9 (HR 2,13, 95 % CI 1,37–3,22 ;  $p = 0,001$ ) étaient les 2 facteurs indépendants associés à une survie prolongée. Parmi les patients opérés après ajustement sur les covariables pertinentes (taille tumorale, marges de résection, statut et ratio ganglionnaire), seule la normalisation du taux de CA 19-9 était identifiée comme indépendamment associée à la survie globale (HR 1,92, 95 % CI 1,08–3,42 ;  $p = 0,027$ ). (NP3) [TZENG2014].

Au travers d'une étude de cohorte prospective unicentrique incluant 78 patients traités par chimiothérapie ou radiochimiothérapie néoadjuvante pour adénocarcinome du pancréas localisé, un effet similaire d'une diminution  $> 50$  % des taux sériques de CA 19-9 sur la survie globale a été rapporté par Boone et coll. (NP3) [BOONE2014]. Dans cette étude, les auteurs ont défini la réponse biologique selon les critères suivants : diminution du taux de CA19-9  $> 90$  %, diminution du taux de CA19-9 de 50 %, augmentation du taux de CA 19-9, ou normalisation. Le taux médian préthérapeutique de CA 19-9 était de 351 UI/mL. Le taux de réponse biologique et la survie globale n'étaient pas corrélés au taux de CA 19-9 préthérapeutique. Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre le taux de réponse biologique et le taux de résection R0 pour les adénocarcinomes résecables d'emblée. Par contre, l'odds ratio pour la résection R0 en cas de diminution de plus de 50 % du taux de CA 19-9 était de 4,2 pour les lésions borderline ( $p < 0,05$ ) et 5,6 ( $p = 0,17$ ) pour les lésions localement avancées. En termes de réponse pathologique, 5 réponses complètes ont été observées, toutes chez les patients présentant une diminution du taux de CA 19-9 de plus de 90 %. Le taux de réponse pathologique complète était de 29 % en cas de diminution du taux de CA 19-9 de plus de 90 % (vs 0 % ;  $p < 0,001$ ). En termes de survie, la survie globale était significativement corrélée au taux de réponse biologique. Les patients présentant une diminution du taux de CA 19-9  $> 50$  % présentaient une médiane de survie globale de 28 mois (vs 13,2 mois ;  $p < 0,0001$ ). Il existait une tendance en termes de corrélation entre la profondeur de la réponse biologique (CA 19-9) et la survie (diminution  $> 90$  %, médiane de survie non atteinte; diminution de 50 à 90 %, 28 mois; diminution  $< 50$  %, 11,1 mois ; et en cas d'augmentation, 10,2 mois). En analyse multivariée, les facteurs indépendants de survie étaient une diminution du taux de CA 19-9  $> 50$  % (HR 0,26; 95 % CI 0,13–0,55 ;  $p < 0,0001$ ), ainsi qu'un taux de résection R0 (HR 0,36 ; 95 % CI 0,17–0,7 ;  $p = 0,01$ ). Par ailleurs, une élévation du taux de CA 19-9 était un facteur indépendant de mortalité (HR 5,96; 95 % CI 2,5–14 ;  $p < 0,0001$ ). (NP3) [BOONE2014].

Dans une étude comparable sur le plan méthodologique, Williams et coll. ont évalué l'accès au geste chirurgical d'exérèse selon la réponse biologique observée, sur une cohorte de 109 patients opérés d'une exploration chirurgicale plus ou moins exérèse après traitement préopératoire (NP3) [WILLIAMS2016]. Le taux médian de CA 19-9 après traitement dans le groupe des patients opérés était significativement inférieur (21 vs 78 U/mL,  $p = 0,011$ ) et contrôlé à un taux normalisé ( $\leq 35$  U/mL) comparativement au groupe des patients non opérés (61,5 vs 27,3 %,  $p = 0,03$ ). La médiane de survie globale des 109 patients sélectionnés pour la chirurgie était de 33,6 mois (7,5–222,2). En analyse multivariée, seuls le grade tumoral (hazard ratio (HR) 8,70,  $p = 0,010$ ), la

normalisation du taux de CA 19-9 après traitement (HR 3,45, p = 0,039) et la durée du traitement préopératoire (HR 4.79, p = 0,043) étaient identifiés comme prédictifs de survie prolongée. (NP3) [WILLIAMS2016].

Comme cela a été proposé par Boon et coll., la profondeur de la réponse est parfois jugée comme pertinente dans l'analyse de la réponse biologique et des fluctuations du taux des marqueurs sériques. Dans une étude rétrospective monocentrique de patients pris en charge pour adénocarcinome du pancréas potentiellement résécable traité par radiochimiothérapie néoadjuvante, Takahashi et coll. (NP3) [TAKAHASHI2010] ont défini le « CA 19-9 alteration status » selon les catégories décrites dans le tableau suivant.

Catégorie	Critères
Augmentation (catégorie A)	% après traitement > 100
Diminution mineure (catégorie Dm)	CA19-9 préthérapeutique > 370 U/mL et % après traitement entre 10 et 100 ET CA19-9 préthérapeutique < 370 U/mL et % après traitement entre 50 et 100
Diminution majeure (catégorie DM)	CA19-9 préthérapeutique > 370 U/mL et % après traitement < 10 ET CA19-9 préthérapeutique < 370 U/mL et % après traitement < 50.

Par ailleurs, 2 groupes de patients selon le pronostic ont été définis :

- Groupe A : patients non opérés en raison d'une progression de la maladie devenue métastatique ou non résécable et opérés avec récurrence précoce avant 6 mois.
- Groupe B : patients opérés sans récurrence au cours des 6 premiers mois de suivi.

Les taux médians de CA19-9 préthérapeutique et après radiochimiothérapie (RCT) étaient respectivement de 178,5 UI/mL (49-4 144), 69,0 UI/mL (3-4 315). Le taux médian de réponse biologique évalué par le pourcentage de taux de CA19-9 préthérapeutique et après RCT était de 34,2 % (2,5 à 594,6). L'ensemble des patients n'ayant pas présenté de réponse biologique (catégorie A) faisait partie du groupe A (de mauvais pronostic). Parmi les 27 patients de la catégorie réponse modérée (catégorie Dm), 13 (48 %) faisaient partie du groupe A (de mauvais pronostic). Seuls 2 patients sur les 31 (6,5 %) de la catégorie DM (réponse biologique majeure) faisaient partie du groupe A. Les variables significativement associées au pronostic (progression ou récurrence précoce, groupe A) étaient en analyse univariée : le taux de CA19-9 après RCT (p 0,0001), le pourcentage de diminution du taux de CA19-9 (p < 0,0011) et le « CA19-9 alteration status » (p < 0,0001). En analyse multivariée, le CA19-9 alteration status était le seul facteur indépendant significativement associé à la survie (p < 0,0001). Les taux de survie globale à 4 ans selon les catégories DM, Dm et A étaient de 58,9 %, 34,1 %, et 0 %, respectivement.

Dans une étude récemment publiée par Reni et coll. (NP2) [RENI2017], les auteurs ont tenté d'évaluer les critères de sélection après traitement néoadjuvant sur une cohorte rétrospective consécutive, d'analyse a posteriori de 4 études de phase IB, II ou III réalisées en monocentrique. L'objectif principal était d'identifier les facteurs prédictifs de survie après traitement néoadjuvant puis chirurgie d'exérèse. 223 patients présentant un adénocarcinome du pancréas borderline ou résécable ont été inclus entre 2002 et 2016. Le taux de réponse biologique évalué par le taux de CA 19-9 était disponible pour 177 des 179 patients présentant un taux initial élevé (98,9 %). Le taux de réduction de CA19-9 était > 50 % pour 137 (77,4 %) patients, dont la survie était significativement plus longue que les patients présentant une diminution < 50 % ou une augmentation du taux de CA 19-9 (N = 40 ; 19,2 versus 11,4 mois ; survie globale à 2 ans 35,4 % vs 16,3 % ; à 5 ans 7,0 % vs 0 % ; p = 0,0003). En analyse multivariée, l'indice de Karnofsky performance status (HR 0,97 ; 95 % IC = 0,95-0,99 ; p = 0,001), le stade tumoral T3-T4 (HR 1,02 ; 95 % IC = 1,01-1,03 ; p = 0,01), la résection chirurgicale (HR 0,42 ; 95 % IC = 0,26-0,67 ; p = 0,0003) et une diminution du taux de CA19-9 > 50 % (HR 0,42 ; 95 % IC = 0,27-0,64 ; p < 0,0001) étaient identifiés comme facteurs indépendants de survie. La réponse radiologique selon RECIST, le stade de résécabilité BL/LA, le taux initial de CA19-9 n'impactaient pas la survie.

**Tableau 10 : Critères d'étude concernant l'évaluation de la réponse biologique**

Auteur, date	Critères analysés - réponse biologique
[BOONE2014]	Réponse majeure = diminution du taux de CA19-9 > 90 % Réponse = diminution du taux de CA19-9 de 50 %
[TAKAHASHI2010]	Réponse mineure = CA19-9 préthérapeutique > 370 U/mL et % après traitement entre 10 et 100 ET CA19-9 préthérapeutique < 370 U/mL et % après traitement entre 50 et 100 Réponse majeure = CA19-9 préthérapeutique > 370 U/mL et % après traitement < 10 ET CA19-9 préthérapeutique < 370 U/mL et % après traitement < 50
[WILLIAMS2016]	Normalisation taux de CA 19-9
[TZENG2014]	Normalisation taux de CA 19-9
[RENI2017]	Réponse = diminution du taux de CA19-9 de 50 %

**Tableau 11 : Réponse biologique et résultats oncologiques**

Auteur, date	Critères analysés - réponse biologique
[BOONE2014]	Survie et réponse : diminution > 90 %, médiane de survie non atteinte ; diminution de 50 à 90 %, 28 mois ; diminution < 50 %, 11,1 mois Résection R0 en cas de diminution de plus de 50 % du taux de CA 19-9 : Odds ratio = 4,2 pour les lésions borderline (p < 0,05) et 5,6 (p = 0,17) pour les lésions localement avancées Analyse multivariée, diminution du taux de CA19-9 > 50 % = facteur indépendant de survie (HR 0,26 ; 95 % CI = 0,13–0,55 ; p < 0,0001)
[TAKAHASHI2010]	Survie globale à 4 ans et réponse biologique : réponse majeure 58,9 %, réponse mineure 34,1 %, absence de réponse 0 % Analyse multivariée, réponse majeure « CA19–9 alteration status » = facteur indépendant de survie (p < 0,0001)
[WILLIAMS2016]	Analyse multivariée, normalisation du taux de CA19-9 après traitement = facteur indépendant de survie (HR 3,45, P = 0,039)
[TZENG2014]	Normalisation taux de CA19-9 = facteur prédictif de survie globale en analyse multivariée (HR 2,13, 95 % CI = 1,37–3,22 ; p = 0,001) Normalisation du taux de CA19-9 parmi les patients opérés secondairement (37,9 mois (95 % CI = 30,5–45,3) versus 26,0 mois (95 % CI = 19,6–32,4) ; p < 0,020)
[RENI2017]	Survie et réponse : Médiane de survie globale : diminution du taux de CA 19-9 > 50 % = 19,2 versus 11,4 mois (p = 0,0003) Analyse multivariée, diminution du taux de CA 19-9 > 50 % = facteur indépendant de survie (HR 0,42 ; 95 % IC = 0,27-0,64 ; p < 0,0001)

Au total, la réponse biologique représentée par la fluctuation du taux de CA19-9 dans le cadre du traitement néoadjuvant pour adénocarcinome du pancréas localisé semble être utile à l'interprétation de l'efficacité du traitement, mais :

- Aucune standardisation de l'évaluation de la réponse biologique (notion de seuil, pourcentage de réponse) n'est actuellement disponible dans la littérature, même si des échelles de réponses (profondeur de réponse) ont été étudiées.
- Le taux de CA19-9 après traitement ne permet pas d'identifier avec une puissance suffisante les patients présentant une progression occulte de la maladie tumorale.
- En raison du taux élevé de faux positifs chez les patients cholestatiques, les taux sériques de CA19-9, l'analyse des fluctuations sériques et ainsi la réponse biologique n'est pas évaluable dans environ 25 % des cas.
- Chez les patients de groupe Lewis Négatif (environ 10 % de la population générale), la réponse biologique par la mesure des fluctuations de CA19-9 n'est pas réalisable (taux de CA 19-9 normal ou non détectable dans les études).

- La concordance entre réponse biologique et réponse histologique n'est pas clairement établie.
- La concordance entre réponse biologique et réponse radiologique n'est pas démontrée.

#### **Existe-t-il d'autres marqueurs de réponse biologique en cours de traitement néoadjuvant ?**

Dans de nombreux cancers, le ratio neutrophiles/lymphocytes (RNL) sanguin reflète l'inflammation induite par le cancer (neutrophilie) rapportée à l'inhibition de la réponse immunitaire (lymphopénie), les 2 éléments contribuant à la progression tumorale. Dans une étude monocentrique rétrospective, rapportée par Glazer et coll. (NP3) [GLAZER2016], 62 patients présentant un adénocarcinome du pancréas borderline traité par chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie ont été inclus. Le ratio neutrophiles/lymphocytes a été analysé en préthérapeutique et après traitement néoadjuvant. 43 patients présentaient un RNL stable et 19 patients présentaient une augmentation du RNL après le traitement néoadjuvant. Il n'y avait pas de différence en termes de stade tumoral, âge ou sexe. Le RNL préthérapeutique médian était de  $3,1 \pm 2,4$ , alors que le RNL médian après traitement était de  $4,4 \pm 3,5$  ( $p = 0,002$ ). La survie médiane globale était moins bonne dans le groupe présentant une élévation du RNL en comparaison du groupe présentant un RNL stable ( $p = 0,009$ ) avec un hazard ratio à 2,9 ( $p = 0,02$ ). En analyse multivariée, l'élévation du RNL et le statut ganglionnaire N1 étaient significativement associés à un mauvais pronostic ( $p < 0,01$ ).

Une deuxième étude a inclus 56 patients et a montré qu'un RNL  $> 2,2$  était associé en analyse multivariée à une meilleure réponse histologique (grade de régression d'Evans) après traitement d'induction (chimiothérapie) (NP4) [HASEGAWA2016].

#### **Biopsie liquide (ADN tumoral circulant, cellules tumorales circulantes) et réponse biologique**

Il n'y a, à ce jour, aucune étude publiée ayant évalué la valeur prédictive de la résécabilité après traitement d'induction du niveau d'ADN tumoral circulant ou du nombre de cellule tumorale circulante (ou de leur variation durant le traitement d'induction).

#### **8.4.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE**

Concernant la TDM, l'évaluation de la résécabilité après traitement d'induction ne peut reposer sur les critères RECIST. (NP3)

En revanche, une réduction, même partielle, du contact entre la tumeur et un axe artériel ou veineux, une diminution de la taille tumorale, et une bonne limitation de la tumeur vis-à-vis du parenchyme avoisinant sont en faveur d'une réponse tumorale au traitement d'induction et d'une probabilité élevée de résection R0. (NP3)

La persistance d'une sténose de l'axe veineux mésentérico-porte n'est que faiblement prédictive d'une résection R1. (NP4)

Une diminution significative des paramètres quantitatifs (SUV max, MTV, TLG) sur la TEP réalisée 8 semaines après la fin de la radiochimiothérapie est associée à une bonne réponse histologique et à un meilleur pronostic après résection (NP4).

L'évolution du taux sérique de CA19-9 sous traitement néo-adjuvant ou d'induction, bien qu'associée à plusieurs limites ou difficultés d'interprétation, peut être utile pour apprécier la réponse au traitement et poser l'indication d'une résection. Ainsi, une diminution du taux de CA19-9  $> 50\%$  est prédictive d'une réponse tumorale. (NP3)

L'évaluation de la réponse biologique par la quantification du ratio neutrophiles/leucocytes peut être utile comme indicateur de pronostic mais son usage doit être validé, du fait des données limitées disponibles (NP4).

Les données concernant les autres marqueurs biologiques sont trop parcellaires pour être utilisables dans la pratique courante.

### 8.4.3. RECOMMANDATIONS

Pour évaluer la résécabilité secondaire d'une tumeur borderline ou localement avancée préalablement traitée par chimiothérapie et/ou radio-chimiothérapie, il est recommandé de réaliser une TDM thoraco-abdomino-pelvienne (Grade C) et une IRM hépatique avec séquences de diffusion (avis d'experts).

Une exploration chirurgicale en vue d'une résection n'est pas recommandée en cas de progression radiologique locale ou loco-régionale ou à distance ou si la résection apparaît techniquement non réalisable avec un risque acceptable (tumeur localement avancée) (Grade C).

L'évaluation de la réponse biologique par le dosage du taux de CA19-9 après traitement néoadjuvant pour adénocarcinome du pancréas est utile comme indicateur de pronostic mais son utilisation comme critère isolé en termes d'orientation thérapeutique ne peut être recommandée, du fait des données limitées disponibles (Grade C).

Il est recommandé de proposer une exploration chirurgicale en vue d'une résection à tous les patients ayant une réponse ou une stabilité de la maladie en TDM et une normalisation ou forte diminution du taux de CA19-9 sérique (Grade C). Cette décision doit être prise en RCP avec relecture comparative de l'imagerie.

La TDM est l'examen de référence pour évaluer la résécabilité secondaire. La TEP-FDG peut, comparativement à la TEP préthérapeutique faite dans des conditions identiques, être proposée pour évaluer la réponse tumorale (Grade C).

## **8.5. Question 34 : Quels sont les critères autorisant une intervention à visée curative après traitement d'induction ? (Question non traitée)**

**8.5.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE**

**8.5.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE**

**8.5.3. RECOMMANDATIONS**

## 8.6. Question 35 : Quelle prise en charge pour les tumeurs localement avancées non résécables d'emblée ou restant non résécables malgré le traitement d'induction ?

### 8.6.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### A. Chimiothérapie et quelles modalités ? Place de la chimioradiothérapie de clôture

Le principal risque évolutif des cancers localement avancés est l'apparition de métastases, qui sont déjà présentes au moment du diagnostic mais occultes chez environ 30 % des malades. La place de la radiochimiothérapie reste controversée. Cependant, le contrôle local est un objectif important pour le traitement des LAPC car il est lié à une amélioration de la qualité de vie en diminuant la douleur et en prévenant l'ictère ou l'occlusion.

Cinq essais randomisés ont comparé la chimiothérapie seule à la chimioradiothérapie, et ont été repris dans une méta-analyse (NP2) [AMBE2015]. Elle montre une tendance non significative à une meilleure survie globale pour la chimioradiothérapie. Trois de ces essais ont été publiés dans les années 1980 et seul l'essai du Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) montrait un bénéfice de survie de la chimioradiothérapie avec un taux de survie à un an de 41 % versus 19 % pour la chimiothérapie seule ( $p < 0,02$ ) [GITSG1988] (NP2).

Parmi les essais plus récents, l'essai français de la Fédération française de cancérologie digestive et de la Société française de radiothérapie oncologie (FFCD-SFRO) a randomisé les patients ayant un cancer localement avancé entre chimiothérapie par gemcitabine ( $n = 60$  patients) versus chimioradiothérapie (60 Gy avec cisplatine et 5FU concomitants,  $n = 59$  patients) suivie d'une chimiothérapie par gemcitabine (NP1) [CHAUFFERT2008]. La SG médiane était inférieure avec la chimioradiothérapie (8,6 mois versus 13 mois,  $p = 0,03$ ) et le taux de toxicité de grade 3-4 était plus élevé avec la chimioradiothérapie qu'avec la chimiothérapie seule (66 % versus 40 %). À la même période, l'étude de phase III randomisée américaine Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) E4201 comparait une chimiothérapie par gemcitabine versus une chimioradiothérapie associée à de la gemcitabine (50,4 Gy avec gemcitabine concomitante) suivie de gemcitabine (NP2) [LOEHRER2011]. L'essai fut fermé après l'inclusion de 74 patients sur les 316 prévus en raison d'un défaut de recrutement. La SG médiane était meilleure avec la chimioradiothérapie ( $n = 34$  patients) qu'avec la chimiothérapie ( $n = 37$  patients) : 11 mois versus 9,2 mois,  $p = 0,04$ . Le taux de toxicité de grade 4 était également plus élevé avec la chimioradiothérapie (41,2 % versus 5,7 %,  $p < 0,0001$ ). Néanmoins, le faible nombre de patients inclus diminue la solidité de ces résultats.

Dans la mesure où le risque d'évolution métastatique est important, les études plus récentes proposent une chimiothérapie d'induction suivie, en l'absence de progression métastatique, d'une chimioradiothérapie : la chimiothérapie permet de limiter le risque d'évolution métastatique, ou du moins de sélectionner les patients sans évolution métastatique précoce qui pourraient ensuite bénéficier d'un traitement locorégional par chimioradiothérapie. Dans une étude de phase II incluant 25 patients traités par chimioradiothérapie après 6 cycles de gemcitabine et de cisplatine, la survie médiane était de 13,5 mois pour l'ensemble des patients et 17 mois pour les patients ayant reçu une chimiothérapie puis une chimioradiothérapie (NP2) [KO2007]. Par ailleurs, dans 2 études rétrospectives de grande ampleur, les patients ayant reçu une chimiothérapie suivie de chimioradiothérapie avaient une meilleure survie que ceux ayant reçu chimiothérapie ou chimioradiothérapie seules ((NP3) [HUGUET2007] [KRISHNAN2007]).

Pour étudier l'efficacité de cette stratégie thérapeutique, un essai de phase III international, LAP07, a randomisé 442 patients ayant un cancer du pancréas localement avancé [HAMMEL2016]. Dans la première phase, les patients recevaient 4 mois de chimiothérapie par gemcitabine ou par gemcitabine + erlotinib. Les 269 patients n'ayant pas présenté de progression tumorale après 4 mois de chimiothérapie étaient ensuite randomisés entre chimioradiothérapie (radiothérapie à la dose de 54 Gy avec capécitabine 1 600 mg/m<sup>2</sup>/j concomitante) ou 2 cycles additionnels de la chimiothérapie initiale. La survie globale n'était pas différente entre les 2 bras (15,2 versus 16,4 mois,  $p = 0,8$ ). Cependant, les patients traités par chimiothérapie puis chimioradiothérapie avaient significativement moins de progressions locales que les patients ayant reçu une chimiothérapie seule. Le temps sans traitement était plus long après traitement par chimiothérapie puis chimioradiothérapie. Ce bénéfice se traduisait par une tendance à l'augmentation de la durée de survie sans progression (9,9 versus 8,4 mois après traitement par chimiothérapie puis chimioradiothérapie ou chimiothérapie seule,  $p = 0,055$ ) (NP1) [HAMMEL2016].

Plus récemment, de nombreuses équipes ont rapporté leur expérience d'utilisation du folfirinix pour les patients ayant des cancers du pancréas localement avancés ou borderline dans des séries rétrospectives. Dans la méta-analyse publiée par Suker et coll. en 2016, 13 études incluant 689 patients (dont 52 % localement avancés) traités par folfirinix ont été analysées (NP2) [SUKER2016]. Pour les patients avec une tumeur localement avancée traitée par folfirinix, la survie médiane était de 24,2 mois. Parmi ces patients, 57 % avaient également reçu une chimioradiothérapie, sans que leurs résultats ne soient individualisables dans ce travail. Une toxicité grade 3-4 était observée chez 60 % des malades. Le taux de résection secondaire était de 26 %, comparé à 33 % dans la méta-analyse plus ancienne de Gillen et coll. qui incluait des patients avec tumeurs borderline et localement avancées (NP2) [GILLEN2010]. Ainsi une stratégie associant chimiothérapie d'induction éventuellement suivie de radiochimiothérapie peut rendre résécable des tumeurs considérées initialement non résécables. L'analyse de la série de l'AGEO a comparé les patients opérés pour cancer du pancréas borderline ou localement avancé après un traitement d'induction par chimiothérapie par folfirinix aux patients opérés après traitement associant chimiothérapie par folfirinix suivie de radiochimiothérapie. Cette analyse rétrospective d'une cohorte observationnelle a inclus 203 patients traités dans 23 centres différents. La médiane de survie globale était de 45,4 mois et la médiane de survie sans récurrence de 16,2 mois. Les patients traités par radiochimiothérapie avaient un taux significativement plus élevé de résections R0 que les patients ayant eu seulement du folfirinix (89,2 % versus 76,3 %,  $p = 0,017$ ) et un taux plus élevé de réponse histopathologique majeure (33,3 % versus 12,9 %,  $p = 0,001$ ), moins de récurrences locorégionales (28,3 % versus 50,7 %,  $p = 0,004$ ) et une meilleure survie globale (57,8 mois versus 35,5 mois,  $p = 0,007$ ) comparés aux patients traités par chimiothérapie (NP3) [PIETRASZ2018]. Les résultats de cette étude doivent être pondérés par l'absence d'analyse en intention de traiter. De plus, il est impossible de savoir dans cette étude si des patients exclus de la chirurgie l'ont été après la CT par folfirinix ou après la CRT qui la suivait.

De façon intéressante, il est montré que les patients qui ont pu bénéficier d'une résection secondaire ont un meilleur pronostic, comparable à celui des patients opérés d'emblée (NP3) [DENOST2013]. Le taux de réponse objective selon RECIST était de 28 % dans une série multicentrique française dans laquelle 36 % des malades étaient opérés ; dans cette série, 14 % des opérés avaient une réponse complète ou sub-complète qui était associée à un bon pronostic (NP3) [MARTHEY2015].

#### **i. Après quelle durée de chimiothérapie faut-il recourir à la radiothérapie de clôture ?**

Il n'y a pas d'essai randomisé comparant différentes durées de chimiothérapie avant un traitement par chimioradiothérapie. Néanmoins, les études récentes proposent des chimiothérapies d'induction de 3 à 6 mois avant la CRT ((NP1) [HAMMEL2016]), ((NP3) [CHANG2011]), ((NP2) [ESNAOLA2014]) ((NP2) [DUCREUX2014]), ((NP3) [KIM2012]), ((NP3) [MARTHEY2015]). Selon les recommandations américaines, la RCT peut être proposée aux patients en l'absence de progression métastatique après une chimiothérapie de 6 mois, ou qui présentent une maladie stable mais des toxicités inacceptables à la chimiothérapie (NP2) [BALABAN2016].

Selon les recommandations du thésaurus national de cancérologie digestive, la RCT peut être proposée après au moins 3 mois de contrôle tumoral par chimiothérapie systémique (NP2) [NEUZILLET2018].

#### **ii. Selon quelle modalité ?**

##### **1. Quelle chimiothérapie concomitante ?**

Plusieurs études ont comparé la radiothérapie à la chimioradiothérapie concomitante pour les LAPC et montré un bénéfice de l'association de chimiothérapie et de radiothérapie et leurs résultats ont été repris dans une méta-analyse (NP1) [CHEN2013]. Les 2 agents de chimiothérapie communément utilisés en concomitant avec la radiothérapie sont le 5 Fluoro-Uracile (5FU), sous sa forme intraveineuse ou sous forme de capécitabine orale, et la gemcitabine. Les protocoles avec 5FU sont plus homogènes avec des doses de 1 600 à 1 660 mg/m<sup>2</sup>/j les jours de radiothérapie. On retrouve par contre des doses variables de gemcitabine suivant les publications, de 300 à 600 mg/m<sup>2</sup>/semaine. La méta-analyse de Zhu a repris 3 essais prospectifs randomisés et une analyse comparative rétrospective, comparant la gemcitabine au 5FU en association à la radiothérapie, incluant au total 229 patients. Ce travail montre un avantage en termes de taux de survie à 12 mois en faveur de la gemcitabine (RR = 1,54 ; IC 95 % = 1,05-2,26,  $p = 0,03$ ) au prix d'une toxicité hématologique plus importante (NP2) [ZHU2011]. Il s'agissait néanmoins de stratégies de CRT exclusives sans chimiothérapie d'induction préalable.

À l'inverse, la seule étude comparant, après chimiothérapie d'induction par gemcitabine et capécitabine, une CRT avec gemcitabine (300 mg/m<sup>2</sup>/hebdo) à une CRT avec capécitabine (830 mg/m<sup>2</sup>/j les jours de radiothérapie), a montré un bénéfice en survie globale en faveur du bras capécitabine : 17,6 mois (IC 95 % =

14,6–22,7) versus 14,6 mois (95 % CI = 11,1–16,0) dans le bras gemcitabine) (NP3) [HURT2017] ; de même les analyses de qualité de vie confirment la supériorité du bras RCT avec capécitabine (NP3) [HURT2015].

Toutefois, la gemcitabine, bien qu'utilisée dans cette indication à l'étranger, n'est pas recommandée en France en raison de sa toxicité si elle est administrée de façon concomitante à la radiothérapie. Pour le groupe de travail, l'usage de la gemcitabine doit être réservé aux patients présentant une contre-indication formelle au 5FU ou à la capécitabine (déficit en DPD) à une dose de 300 à 600 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire.

Les contre-indications et les précautions d'emploi des médicaments figurent dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'AMM, consultables en ligne via la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

## **2. Quel type de radiothérapie ?**

### **a. Radiothérapie conformationnelle**

Dans l'essai SFRO/FFCD, il n'y a pas d'avantage en survie pour la RCT avec par contre une toxicité accrue, mais haute dose (60 Gy) et volumes larges incluant les aires ganglionnaires de drainage (NP2) [CHAUFFERT2008].

Plusieurs études de phase 2 proposent des doses limitées à 50,4 Gy sur des volumes larges ((NP3) [FIORE2015] [HADDOCK2007] [MATTIUCCI2010]) ou à 54 Gy sur des volumes limités ((NP2) [ESNAOLA2014] [DUCREUX2014] [GOLDSTEIN2007]) avec des toxicités acceptables (NP2) [HUGUET2016].

Néanmoins, les avancées technologiques en radiothérapie permettent d'envisager des essais thérapeutiques d'escalade de dose dans un volume limité au volume tumoral, en modulation d'intensité avec asservissement respiratoire, et contrôle quotidien par imagerie scanographique embarquée comme le montre l'étude du MD Anderson, avec une survie globale dépendante de la dose totale (17,8 mois pour des doses bio équivalentes > 70 Gy versus 15 mois si < 70 Gy) sans majoration de toxicité (NP3) [KRISHNAN2016].

### **b. Radiothérapie stéréotaxique**

Une approche émergente concerne l'utilisation de la radiothérapie stéréotaxique qui permettrait de lutter contre la radiorésistance intrinsèque des adénocarcinomes pancréatiques par l'utilisation de fortes doses par fraction, et de limiter la dose reçue par les tissus sains. L'étalement réduit de la radiothérapie permet également de ne pas interrompre longtemps une chimiothérapie systémique efficace.

La méta-analyse de 19 essais de radiothérapie stéréotaxique incluant 1 009 patients avec des protocoles hétérogènes (dose totale de 18 à 50 Gy en une à 8 fractions) a montré une bonne tolérance avec moins de 10 % de toxicité de grade supérieure ou égale à 3. Seules 3 études rapportaient un taux de toxicité de grade supérieur ou égal à 3, correspondant à des ulcères gastro-duodénaux, qui semblent liés à de fortes doses par fraction. Ces études incluaient des patients porteurs de cancers du pancréas LA et BR dans des proportions variables. Tous les patients avaient une chimiothérapie systémique avant et/ou après la SBRT. La survie médiane était de 17 mois, comparable aux essais de radiochimiothérapie. La survie sans récurrence locale à 1 an était encourageante à 72,5 %. Le taux de contrôle local semblait corrélé à la dose totale et au nombre de fractions (NP2) [PETRELLI2017]. Dans une étude récente de phase 2 incluant 49 patients avec cancer du pancréas LA, un schéma de SBRT avec une dose totale de 33 Gy en 5 fractions était associé à une bonne tolérance avec 2 % et 11 % de toxicité aiguë et tardive de grade  $\geq 2$  respectivement (NP2) [HERMAN2015]. Dans cette étude, les patients constataient une amélioration significative de leur douleur. La survie médiane était de 13,9 mois et la survie sans récurrence locale à un an était de 78 %. Enfin, une résection secondaire a été possible pour 8 % des patients, avec marges R0.

## **B. Autres traitements en cours d'évaluation : RF/électroporation**

Quelle est la place des traitements ablatifs pour les formes localisées non résecables ou non rendues résecables par les traitements d'induction

Peu de données sont disponibles dans la littérature sur ce sujet.

Une revue systématique de la littérature publiée en 2015 par Rombouts et coll. regroupe les principales techniques d'ablation utilisées dans le contexte d'adénocarcinome du pancréas localement avancé non résecable (NP2) [ROMBOUTS2015]. 38 études publiées avant 2014 ont été sélectionnées incluant 1 164 patients.

Les techniques avec le plus de références rapportées étaient la destruction par radiofréquence (RF, 7 études), l'électroporation irréversible (IRE, 4 études), la radiothérapie stéréotaxique (SBRT, 16 études) et les ultrasons focalisés de hautes fréquences (HIFU, 5 études). Les critères d'étude étaient la tolérance aux traitements, la morbidité, la survie, la qualité de vie et la douleur.

### **Destruction par radiofréquence**

342 patients issus de 7 études dont 4 prospectives ont été analysés, traités par laparotomies. L'un des points abordés serait la supériorité de la triple approche associant RF, RCT et chimiothérapie intra-artérielle avec chimio systémique qui pourrait permettre un contrôle optimal de la maladie locorégionale avec une amélioration de la survie avec médiane de survie globale à 34 mois. Le contrôle de la douleur était évalué dans 2 études avec un contrôle des symptômes dans 50 à 69 % des cas. La qualité de vie n'a pas été évaluée.

### **Électroporation irréversible**

141 patients issus de 4 études dont 3 prospectives ont été analysés. Deux techniques peuvent être utilisées : approche par voie ouverte (laparotomie) ou par approche percutanée. Le taux de complications globales était de 48 % dont 13 % étaient directement associés à la procédure (fistule duodénale, biliaire, pancréatique et thrombose veineuse). La mortalité globale et celle relative au geste d'IRE étaient respectivement de 3 et 2 %. Seule une étude était interprétable concernant les résultats à long terme avec un allongement de survie décrit après IRE de 9 mois (20 mois vs 11 mois pour les patients traités de manière palliative sans IRE). Le contrôle de la douleur et la qualité de vie n'étaient pas analysés.

### **Radiothérapie stéréotaxique**

391 patients issus de 16 études dont 10 prospectives ont été analysés. Les doses d'irradiation utilisées étaient de 14 Gy en une séance ou 55 Gy en 3 à 6 séances. Les taux de complications étaient de 0 à 25 % (hémorragie digestive, troubles de la vidange gastrique, perforation duodénale ou ulcère, anorexie et thrombose veineuse mésentéricoporte). Le risque de complications n'était pas corrélé à la dose d'irradiation. Les médianes de survie globale étaient de 6 à 24 mois. Six études ont évalué le contrôle de la douleur avec un résultat qualifié de satisfaisant dans 75 % des cas. Quatre études ont évalué la qualité de vie après traitement avec une amélioration de la qualité de vie dans 50 à 75 % des cas. La résection chirurgicale secondaire était documentée dans 2 études avec un taux de résections secondaires entre 0 et 9 %.

### **Ultrasons focalisés de hautes fréquences**

136 patients issus de 5 études ont été analysés. Seule une étude évaluait le risque de complications. Aucune complication sévère n'a été rapportée, ni aucun décès relatif à la prise en charge. La médiane de survie globale était de 10 à 12,6 mois. Le contrôle de la symptomatologie douloureuse était identifié dans 79 % des cas. La qualité de vie n'a pas été analysée.

Fegrachi et coll., au travers d'une revue systématique de la littérature, ont évalué l'intérêt oncologique de la destruction par radiofréquence (NP2) [FEGRACHI2014]. Cette revue incluait 5 études, publiées avant janvier 2012, regroupant 158 patients présentant un adénocarcinome du pancréas localement avancé. Les taux de complications relatives au geste étaient de 4 à 37 % et le taux de complications globales était de 10 à 43 %. Le taux de mortalité était de 0 à 19 %. Il existait toutefois un degré important d'hétérogénéité des études rendant l'interprétation difficile. Le point essentiel de discussion concernant les complications portait sur les adaptations techniques. En effet, il a été décrit une réduction du taux de complications post-procédure après modifications des modalités de destruction en passant de 105 à 90°C et en respectant des distances de sécurité des électrodes par rapport aux structures avoisinantes. La médiane de survie globale après traitement était de 3 à 33 mois.

Depuis la publication de la revue systématique de Rombouts et coll., seules 3 études d'effectif supérieur à 25 patients ont été rapportées et ont été sélectionnées dans ce chapitre ((NP4) [BELFIORE2017] [NARAYANAN2017]), (NP3) [MARTIN2015]).

L'étude de Belfiore et coll. (NP4) [BELFIORE2017] est une étude retrospective monocentrique évaluant l'intérêt d'une électroporation complémentaire à une chimiothérapie systémique de type gemcitabine oxaliplatine pour adénocarcinome du pancréas localement avancé non résécable traité entre 2013 et 2016. 29 patients ont été traités avec un suivi médian de 29 mois. La médiane de survie globale était de 14 mois. Une réponse partielle était obtenue dans 100 % des cas avec une diminution du volume tumoral médian à 6 mois de 40 %. Le taux de récurrence locorégionale était de 3 % à 29 mois. En termes de qualité de vie, il était observé une amélioration du

performans status avec un indice de Karnofsky médian de 57,9 % en post-interventionnel et à 86,2 % à 3 mois en post-interventionnel.

Les travaux de Martin et coll. et de Narayanan et coll. correspondaient aux mises à jour des résultats préliminaires de leurs études préalablement rapportés dans la revue systématique de Rombouts et coll.

Dans l'étude de Martin et coll. (NP3) [MARTIN2015], 150 patients ont été traités par électroporation per-opératoire par laparotomie réalisée après traitement d'induction (chimiothérapie 100 %, radiochimiothérapie complémentaire 52 % des patients). Lors de la laparotomie, une dérivation biliodigestive et/ou dérivation gastrojéjunale était réalisée dans 20 % des cas. Le taux de mortalité à 90 jours était de 2 %. Cinquante-quatre patients ont présenté un total de 100 complications dont 32 complications majeures (21 %). Le taux de récurrence locale ou d'échec de destruction était de 6 % (9 patients). La médiane de survie sans progression était de 12,4 mois. La médiane de survie globale et la médiane de survie globale à partir du traitement étaient de 23,2 mois et 18 mois respectivement.

Dans l'étude de Narayanan et coll. (NP4) [NARAYANAN2017], 50 patients ont été traités par électroporation par voie percutanée sous contrôle scannographique après traitement d'induction (chimiothérapie première 100 % et radiochimiothérapie complémentaire 60 %). Le taux de mortalité post-interventionnelle était nul. Les taux de complications mineures et majeures étaient respectivement de 42 % et 20 %. La survie médiane globale à partir du diagnostic et à partir du traitement par électroporation était de 27 mois et de 14,2 mois respectivement. En analyse multivariée, le seul facteur identifié comme prédictif de survie était une taille tumorale inférieure à 3 cm avec un hazard ratio à 0,31 (95 % IC = 0,12-0,81 ; p = 0,017). À noter une résection chirurgicale possible pour 3 patients, avec documentation d'une nécrose tumorale complète et partielle pour 1 et 2 patients respectivement.

### 8.6.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

En cas de tumeur localement avancée, le traitement oncologique repose principalement sur la chimiothérapie systémique en raison du risque élevé de progression métastatique. (NP2)

Chez les patients qui peuvent la supporter, la chimiothérapie par folfirinix est actuellement le traitement le mieux évalué avec une survie médiane d'environ 24 mois chez les malades pouvant la supporter. De plus, ce traitement, suivi le plus souvent d'une chimiothérapie, peut permettre dans ces formes localement avancées une résection secondaire chez 20 % à 25 % des malades. (NP2)

En cas de tumeur restant non accessible à une chirurgie et en l'absence de progression métastatique après 3 à 6 mois de chimiothérapie, la chimioradiothérapie permet d'améliorer le contrôle local de la maladie, le temps sans traitement et la qualité de vie. (NP3)

La radiothérapie est plus efficace si elle est associée à une chimiothérapie « radiosensibilisante », qui peut être le 5FU IV ou oral (capécitabine), cette dernière étant associée à la meilleure tolérance. (NP3). La gemcitabine, bien qu'utilisée dans cette indication à l'étranger, doit être réservée aux patients présentant une contre-indication formelle au 5FU ou à la capécitabine (déficit en DPD), à une dose de 300 à 600 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire (avis d'experts).

La place des traitements ablatifs est mal évaluée car ils sont toujours utilisés en association à d'autres traitements antitumoraux et leur effet sur la survie et la qualité de vie sont de ce fait non évaluables ou non évalués.

### 8.6.3. RECOMMANDATIONS

#### Chimiothérapie

En cas de cancer localement avancé, une chimiothérapie systémique est recommandée (Grade C). Chez les malades pouvant la supporter, une chimiothérapie par folfirinox est recommandée (Grade C).

#### Radiochimiothérapie de clôture

La chimioradiothérapie est une option en traitement de clôture après 3 à 6 mois de chimiothérapie d'induction pour cancer du pancréas localement avancé en l'absence d'évolution métastatique, dans le but d'améliorer le contrôle local et d'allonger le temps sans traitement (Grade B).

La radiothérapie doit être sensibilisée par une chimiothérapie concomitante par 5FU IV continu 200 mg/m<sup>2</sup>/j ou capécitabine 830 mg/m<sup>2</sup> X 2/j les jours de radiothérapie (Grade A). En cas de déficit en DPD, la gemcitabine concomitante à la dose de 300 à 600 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire peut être proposée (avis d'experts).

Il est recommandé que la radiothérapie délivre une dose comprise entre 50 et 54 Gy dans un volume limité à la tumeur pancréatique, en technique conformationnelle 3D ou conformationnelle avec modulation d'intensité, en prenant en compte les mouvements du pancréas (Grade B).

La radiothérapie stéréotaxique n'est pas recommandée (hors essai thérapeutique) du fait de l'absence de standardisation des protocoles de radiothérapie stéréotaxique et du faible niveau de preuve des études publiées.

#### Autres traitements en cours d'évaluation

Pour les patients ayant un adénocarcinome localement avancé, les traitements ablatifs ne sont pas recommandés, hors étude clinique (Grade C).

## 8.7. Références bibliographiques

### Références question 32 :

- [AADAM2012] Aadam AA, Evans DB, Khan A, Oh Y, Dua K. Efficacy and safety of self-expandable metal stents for biliary decompression in patients receiving neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(1):67-75
- [ABBOTT2013] Abbott DE, Tzeng CW, Merkow RP, Cantor SB, Chang GJ, Katz MH, et al. The cost-effectiveness of neoadjuvant chemoradiation is superior to a surgery-first approach in the treatment of pancreatic head adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2013;20 Suppl 3:S500-8.
- [ADAMS2012] Adams MA, Anderson MA, Myles JD, Khalatbari S, Scheiman JM. Self-expanding metal stents (SEMS) provide superior outcomes compared to plastic stents for pancreatic cancer patients undergoing neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(4):309-13.
- [AKAHORI2015] Akahori T, Sho M, Kinoshita S, Nagai M, Nishiwada S, Tanaka T, et al. Prognostic Significance of Muscle Attenuation in Pancreatic Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *World J Surg.* 2015;39(12):2975-82.
- [ALDAKAK2015] Aldakkak M, Christians KK, Krepline AN, George B, Ritch PS, Erickson BA, et al. Pre-treatment carbohydrate antigen 19-9 does not predict the response to neoadjuvant therapy in patients with localized pancreatic cancer. *HPB (Oxford).* 2015;17(10):942-52.
- [ANDRIULLI2012] Andriulli A, Festa V, Botteri E, Valvano MR, Koch M, Bassi C, et al. Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Annals of Surgical Oncology.* 2012;19(5):1644-62.
- [ASSIFI2011] Assifi MM, Lu X, Eibl G, Reber HA, Li G, Hines OJ. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. *Surgery.* 2011;150(3):466-73.
- [BALLARD2018] Ballard DD, Rahman S, Ginnebaugh B, Khan A, Dua KS. Safety and efficacy of self-expanding metal stents for biliary drainage in patients receiving neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *Endosc Int Open.* 2018;6(6):E714-E721
- [BARUGOLA2012] Barugola G, Partelli S, Crippa S, Capelli P, D'Onofrio M, Pederzoli P, et al. Outcomes after resection of locally advanced or borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant therapy. *Am J Surg.* 2012;203(2):132-9.
- [BOONE2014] 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.* 2014;21(13):4351-8.
- [CHO2013A] Cho IR, Chung MJ, Bang S, Park SW, Chung JB, Song SY, et al. Gemcitabine based neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *Pancreatol.* 2013;13(5):539-43.
- [CHO2014] Cho SW, Tzeng CW, Johnston WC, Cassera MA, Newell PH, Hammill CW, et al. Neoadjuvant radiation therapy and its impact on complications after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP). *HPB (Oxford).* 2014;16(4):350-6
- [CHUN2011] Chun YS, Cooper HS, Cohen SJ, Konski A, Burtness B, Denlinger CS, et al. Significance of pathologic response to preoperative therapy in pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(13):3601-7.
- [CLOYD2017] Cloyd JM, Wang H, Egger ME, Tzeng CD, Prakash LR, Maitra A, et al. Association of Clinical Factors With a Major Pathologic Response Following Preoperative Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Surg.* 2017;152(11):1048-1056.
- [CONROY2011] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1817-25.
- [CONTRERAS2009] Contreras CM, Stanelle EJ, Mansour J, Hinshaw JL, Rikkers LF, Rettammel R, et al. Staging laparoscopy enhances the detection of occult metastases in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2009;100(8):663-9.
- [COOLS2018] Cools KS, Sanoff HK, Kim HJ, Yeh JJ, Stitzenberg KB. Impact of neoadjuvant therapy on postoperative outcomes after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol.* 2018 Sep;118(3):455-462. doi: 10.1002/jso.25183. Epub 2018 Aug 16.
- [COOPER2014] Cooper AB, Holmes HM, des Bordes JK, Fogelman D, Parker NH, Lee JE, et al. Role of neoadjuvant therapy in the multimodality treatment of older patients with pancreatic cancer. *J Am Coll Surg.* 2014;219(1):111-20.
- [COOPER2015] Cooper AB, Parmar AD, Riall TS, Hall BL, Katz MH, Aloia TA, et al. Does the use of neoadjuvant therapy for pancreatic adenocarcinoma increase postoperative morbidity and mortality rates? *J Gastrointest Surg.* 2015;19(1):80-6
- [CORSINI2008] Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, Donohue JH, Farnell MB, Nagorney DM, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3511-6.
- [CRIPPA2016] Crippa S, Cirocchi R, Partelli S, Petrone MC, Muffatti F, Renzi C, et al. Systematic review and meta-analysis of metal versus plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable periampullary or pancreatic head tumors. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(9):1278-85.
- [DANGELO2017] 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.* 2017;34(5):85.
- [DEGEUS2016] de Geus SW, Evans DB, Bliss LA, Eskander MF, Smith JK, Wolff RA, et al. Neoadjuvant therapy versus upfront surgical strategies in resectable pancreatic cancer: A Markov decision analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(10):1552-60.
- [DELPERO2015A] Delpero JR, Boher JM, Sauvanet A, Le Treut YP, Sa-Cunha A, Mabrut JY, et al. Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is up-front synchronous portal-superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the Association Française de Chirurgie. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(6):1874-83.
- [DENBO2016] Denbo JW, Bruno ML, Cloyd JM, Prakash L, Lee JE, Kim M, et al. Preoperative Chemoradiation for Pancreatic Adenocarcinoma Does Not Increase 90-Day Postoperative Morbidity or Mortality. *J Gastrointest Surg.* 2016 ;20(12):1975-1985.
- [DHIR2017] Dhir M, Malhotra GK, Sohal DPS, Hein NA, Smith LM, O'Reilly EM, et al. Neoadjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 5520 patients. *World J Surg Oncol.* 2017;15(1):183.
- [DHIR2018] Dhir M, Zenati MS, Hamad A, Singhi AD, Bahary N, Hogg ME et al. FOLFIRINOX Versus Gemcitabine/Nab-Paclitaxel for Neoadjuvant Treatment of Resectable and Borderline

- Resectable Pancreatic Head Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2018 May 14. . doi: 10.1245/s10434-018-6512-8
- [FATIMA2010] Fatima J, Schnellrdorfer T, Barton J, Wood CM, Wiste HJ, Smyrk TC, et al. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: implications of positive margin on survival. *Arch Surg*. 2010;145(2):167-72.
- [FERRONE2015] 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*. 2015;261(1):12-7.
- [FESTA2013] Festa V, Andriulli A, Valvano MR, Uomo G, Perri F, Andriulli N, et al. Neoadjuvant chemo-radiotherapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer: a meta-analytical evaluation of prospective studies. *JOP*. 2013;14(6):618-25.
- [FRANKO2017] Franko J, Hsu HW, Thirunavukarasu P, Frankova D, Goldman CD. Chemotherapy and radiation components of neoadjuvant treatment of pancreatic head adenocarcinoma: Impact on perioperative mortality and long-term survival. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(2):351-357.
- [FUJII2017] Fujii T, Satoi S, Yamada S, Murotani K, Yanagimoto H, Takami H, et al. Clinical benefits of neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreatic head: an observational study using inverse probability of treatment weighting. *J Gastroenterol*. 2017;52(1):81-93.
- [GILLEN2010] Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*. 2010;7(4):e1000267.
- [GLANT2011] Glant JA, Waters JA, House MG, Zyromski NJ, Nakeeb A, Pitt HA, et al. Does the interval from imaging to operation affect the rate of unanticipated metastasis encountered during operation for pancreatic adenocarcinoma? *Surgery*. 2011;150(4):607-16.
- [GLAZER2016] 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*. 2016;160(5):1288-1293.
- [HAAL2017] Haal S, van Hooft JE, Rauws EAJ, Fockens P, Voermans RP. Stent patency in patients with distal malignant biliary obstruction receiving chemo(radio)therapy. *Endosc Int Open*. 2017;5(11):E1035-E1043.
- [HEINRICH2008] Heinrich S, Schäfer M, Weber A, Hany TF, Bhure U, Pestalozzi BC, et al. Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective phase II trial. *Ann Surg*. 2008;248(6):1014-22.
- [HERMAN2008] Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, Winter J, Pawlik TM, Sugar E, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3503-10.
- [HOMMA2014] Homma Y, Taniguchi K, Murakami T, Nakagawa K, Nakazawa M, Matsuyama R, et al. Immunological impact of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):670-6.
- [ISAJI2018] Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-Del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*. 2018;18(1):2-11.
- [JANG2018] Jang JY, Han Y, Lee H, Kim SW, Kwon W, Lee KH, et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. *Ann Surg*. 2018 Aug;268(2):215-222.
- [KALIMUTHU2017] 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*. 2017;70(3):237-243.
- [KATZ2008] Katz MH, Pisters PW, Evans DB, Sun CC, Lee JE, Fleming JB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg*. 2008;206(5):833-46.
- [KATZ2016] Katz MH, Shi Q, Ahmad SA, Herman JM, Marsh Rde W, Collisson E, et al. Preoperative Modified FOLFIRINOX Treatment Followed by Capecitabine-Based Chemoradiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. *JAMA Surg*. 2016;151(8):e161137.
- [KOBAYASHI2014] Kobayashi M, Mizuno S, Murata Y, Kishiwada M, Usui M, Sakurai H, et al. Gemcitabine-based chemoradiotherapy followed by surgery for borderline resectable and locally unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma: significance of the CA19-9 reduction rate and intratumoral human equilibrative nucleoside transporter 1 expression. *Pancreas*. 2014;43(3):350-60.
- [KUBOTA2014] Kubota K, Sato T, Watanabe S, Hosono K, Kobayashi N, Mori R, et al. Covered self-expandable metal stent deployment promises safe neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with borderline resectable pancreatic head cancer. *Dig Endosc*. 2014;26(1):77-86.
- [KURAHARA2015] Kurahara H, Maemura K, Mataka Y, Sakoda M, Iino S, Hiwatashi K, et al. Prognostication by inflammation-based score in patients with locally advanced pancreatic cancer treated with chemoradiotherapy. *Pancreatology*. 2015;15(6):688-93.
- [LIM2003] Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg*. 2003;237(1):74-85.
- [LIU2016] Liu W, Fu XL, Yang JY, Liu DJ, Li J, Zhang JF, et al. Efficacy of Neo-Adjuvant Chemoradiotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A PRISMA-Compliant Meta-Analysis and Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(15):e3009.
- [LUTFI2016] Lutfi W, Talamonti MS, Kantor O, Wang CH, Liederbach E, Stocker SJ, et al. Perioperative chemotherapy is associated with a survival advantage in early stage adenocarcinoma of the pancreatic head. *Surgery*. 2016;160(3):714-24.
- [LUTFI2017] Lutfi W, Talamonti MS, Kantor O, Wang CH, Stocker SJ, Bentrem DJ, et al. Neoadjuvant external beam radiation is associated with No benefit in overall survival for early stage pancreatic cancer. *Am J Surg*. 2017;213(3):521-525.
- [LUTZ2017A] Lutz MP, Zalberg JR, Ducreux M, Aust D, Bruno MJ, Büchler MW, et al. 3rd St. Gallen EORTC Gastrointestinal Cancer Conference: Consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of pancreatic cancer. *Eur J Cancer*. 2017;79:41-49.

- [MARCHEGIANI2018] Marchegiani G, Andrianello S, Nessi C, Sandini M, Maggino L, Malleo G, et al. Neoadjuvant Therapy Versus Upfront Resection for Pancreatic Cancer: The Actual Spectrum and Clinical Burden of Postoperative Complications. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(3):626-637.
- [MELLON2017] Mellon EA, Jin WH, Frakes JM, Centeno BA, Strom TJ, Springett GM, et al. Predictors and survival for pathologic tumor response grade in borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer treated with induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy. *Acta Oncol*. 2017;56(3):391-397.
- [MIRKIN2018] Mirkin KA, Hollenbeak CS, Wong J. Time to Surgery: a Misguided Quality Metric in Early Stage Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(8):1365-1375.
- [MIURA2015] Miura JT, Krepline AN, George B, Ritch PS, Erickson BA, Johnston FM, et al. Use of neoadjuvant therapy in patients 75 years of age and older with pancreatic cancer. *Surgery*. 2015;158(6):1545-55.
- [MOKDAD2017] Mokdad AA, Minter RM, Zhu H, Augustine MM, Porembka MR, Wang SC, et al. Neoadjuvant Therapy Followed by Resection Versus Upfront Resection for Resectable Pancreatic Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):515-522.
- [MOTOI2014] Motoi F, Unno M, Takahashi H, Okada T, Wada K, Sho M, et al. Influence of preoperative anti-cancer therapy on resectability and perioperative outcomes in patients with pancreatic cancer: project study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014;21(2):148-58.
- [MURPHY2018] Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, Jiang W, Yeap BY, Drapek LC, et al. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(7):963-969.
- [NCCN2018] NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology : Pancreatic adenocarcinoma Version 1.2019 – November 8,2018 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/recently\\_updated.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx)
- [OETTLE2007] Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297(3):267-77.
- [OREILLY2014] O'Reilly EM, Perelshteyn A, Jarnagin WR, Schattner M, Gerdes H, Capanu M, et al. A single-arm, nonrandomized phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin in patients with resectable pancreas adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2014;260(1):142-8.
- [PETRELLI2015] Petrelli F1, Coiu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer: a meta-analytical review of published studies. *Pancreas*. 2015;44(4):515-21.
- [PICOZZI2017] Picozzi VJ, Oh SY, Edwards A, Mandelson MT, Dorer R, Rocha FG, et al. Five-Year Actual Overall Survival in Resected Pancreatic Cancer: A Contemporary Single-Institution Experience from a Multidisciplinary Perspective. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(6):1722-1730.
- [PIETRASZ2015] Pietrasz D, Marthey L, Wagner M, Blanc JF, Laurent C, Turrini O, et al. Pathologic Major Response After FOLFIRINOX is Prognostic for Patients Secondary Resected for Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: An AGEO-FRENCH, Prospective, Multicentric Cohort. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:S1196-205.
- [RASHID2016] Rashid OM, Pimiento JM, Gamenthaler AW, Nguyen P, Ha TT, Hutchinson T, et al. Outcomes of a Clinical Pathway for Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(4):1371-9.
- [ROSE2014] Rose JB, Rocha FG, Alseidi A, Biehl T, Moonka R, Ryan JA, et al. Extended neoadjuvant chemotherapy for borderline resectable pancreatic cancer demonstrates promising postoperative outcomes and survival [published erratum appears in *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1538 Note: Dosage error in article text]. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1530-7.
- [RUSSO2016] Russo S, Ammori J, Eads J, Dorth J. The role of neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a review. *Future Oncol*. 2016;12(5):669-85.
- [SCHORN2017] Schorn S, Demir IE, Reyes CM, Saricaoglu C, Samm 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*. 2017;55:96-106.
- [SCHWARZ2018] BMC. Cancer 2018 (ClinicalTrials.gov, NCT02959879, en attente de publication).
- [SHARMA2015] Sharma G, Whang EE, Ruan DT, Ito H. Efficacy of Neoadjuvant Versus Adjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Decision Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:S1229-37.
- [SHO2013] Sho M, Akahori T, Tanaka T, Kinoshita S, Tamamoto T, Nomi T, et al. Pathological and clinical impact of neoadjuvant chemoradiotherapy using full-dose gemcitabine and concurrent radiation for resectable pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20(2):197-205.
- [SHO2015] Sho M, Akahori T, Tanaka T, Kinoshita S, Nagai M, Nishiwada S, et al. Optimal indication of neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(4):477-85.
- [SHO2015A] Sho M, Akahori T, Tanaka T, Kinoshita S, Nagai M, Tamamoto T, et al. Importance of resectability status in neoadjuvant treatment for pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22(7):563-70.
- [SIDDIQUI2013] Siddiqui AA, Mehendiratta V, Loren D, Kowalski T, Fang J, Hilden K, et al. Self-expanding metal stents (SEMS) for preoperative biliary decompression in patients with resectable and borderline-resectable pancreatic cancer: outcomes in 241 patients. *Dig Dis Sci*. 2013;58(6):1744-50.
- [SOHN2000] Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators *J Gastrointest Surg*. 2000 Nov-Dec;4(6):567-79
- [SUKER2016] Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):801-810.
- [SWORDS2018] Swords DS, Zhang C, Presson AP, Firpo MA, Mulvihill SJ, Scaife CL. Association of time-to-surgery with outcomes in clinical stage I-II pancreatic adenocarcinoma treated with upfront surgery. *Surgery*. 2018;163(4):753-760.
- [TAKAHASHI2011] Takahashi H, Ogawa H, Ohigashi H, Gotoh K, Yamada T, Ohue M, et al. Preoperative chemoradiation reduces the risk of pancreatic fistula after distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Surgery*. 2011;150(3):547-56.
- [TANG2016] Tang K, Lu W, Qin W, Wu Y, et al. Neoadjuvant therapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *Pancreatol*. 2016;16(1):28-37.

## RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

ACHBT ► Conduites à tenir devant des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas ► THÉSAURUS

[TEE2018] Tee MC, Krajewski AC, Groeschl RT, Farnell MB, Nagorney DM, Kendrick ML, et al. Indications and Perioperative Outcomes for Pancreatectomy with Arterial Resection. *J Am Coll Surg*. 2018;227(2):255-269.

[TENG2015] Teng A, Lee DY, Yang CK, Rose KM, Attiyeh F. The effects of neoadjuvant chemoradiation on pancreaticoduodenectomy-the American College of Surgeon's National Surgical Quality Improvement Program analysis. *J Surg Res*. 2015;196(1):67-73.

[TOL2016] Tol JA, van Hooft JE, Timmer R, Kubben FJ, van der Harst E, de Hingh IH, et al. Metal or plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer. *Gut*. 2016;65(12):1981-1987.

[TSUBOI2016] Tsuboi T, Sasaki T, Serikawa M, Ishii Y, Mouri T, Shimizu A, et al. Preoperative Biliary Drainage in Cases of Borderline Resectable Pancreatic Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:7968201.

[TZENG2014] Tzeng CW, Tran Cao HS, Lee JE, Pisters PW, Varadhachary GR, Wolff RA, et al. Treatment sequencing for resectable pancreatic cancer: influence of early metastases and surgical complications on multimodality therapy completion and survival. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(1):16-24.

[VANTIENHOVEN2018] Van Tienhoven G, Versteijne E, Suker M, Grootuis K, Busch O, Bonsing B, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2018 36:18\_suppl, LBA4002-LBA4002.

[VERMA2016] Verma V, Li J, Lin C. Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: Systematic Review of Postoperative Morbidity, Mortality, and Complications. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(3):302-13.

[VERSTEIJNE2018] Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, Busch ORC, Wilmink JW, Daams JG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2018;105(8):946-958.

[VONHOFF2013] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-703.

### Références question 33 :

[AKISIK2010] Akisik MF, Sandrasegaran K, Bu G, Lin C, Hutchins GD, Chiorean EG. Pancreatic cancer: utility of dynamic contrast-enhanced MR imaging in assessment of antiangiogenic therapy. *Radiology*. 2010;256(2):441-9.

[AKITA2017] Akita H, Takahashi H, Ohigashi H, Tomokuni A, Kobayashi S, Sugimura K, et al. FDG-PET predicts treatment efficacy and surgical outcome of pre-operative chemoradiation therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(6):1061-1067.

[AMER2018] 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*. 2018;15;124(8):1701-1709.

[BOONE2014] 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*. 2014;21(13):4351-8.

[CASSINOTTO2013] Cassinotto C, Cortade J, Belleannée G, Lapuyade B, Terreboune E, Vendrely V, et al. An evaluation of

the accuracy of CT when determining resectability of pancreatic head adenocarcinoma after neoadjuvant treatment. *Eur J Radiol*. 2013;82(4):589-93.

[CASSINOTTO2014] Cassinotto C, Mouries A, Lafourcade JP, Terreboune E, Belleannée G, Blanc JF, et al. Locally advanced pancreatic adenocarcinoma: reassessment of response with CT after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. *Radiology*. 2014;273(1):108-16.

[CHOI2010] Choi M, Heilbrun LK, Venkatramanamoorthy R, Lawhorn-Crews JM, Zalupski MM, Shields AF. Using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to monitor clinical outcomes in patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol*. 2010;33(3):257-61.

[CUNEO2014] Cuneo KC, Chenevert TL, Ben-Josef E, Feng MU, Greenon JK, Hussain HK, et al. A pilot study of diffusion-weighted MRI in patients undergoing neoadjuvant chemoradiation for pancreatic cancer. *Transl Oncol*. 2014;7(5):644-9.

[DALAH2018] Dalah E, Erickson B, Oshima K, Schott D, Hall WA, Paulson E, et al. Correlation of ADC With Pathological Treatment Response for Radiation Therapy of Pancreatic Cancer. *Transl Oncol*. 2018;11(2):391-398.

[DUDEJA2013] Dudeja V, Greeno EW, Walker SP, Jensen EH. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer rarely leads to radiological evidence of tumour regression. *HPB (Oxford)*. 2013;15(9):661-7.

[FERRONE2015] 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*. 2015;261(1):12-7.

[GLAZER2016] 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*. 2016;160(5):1288-1293.

[HASEGAWA2016] 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*. 2016;11(2):1560-1566.

[KATZ2010] Katz MH, Varadhachary GR, Fleming JB, Wolff RA, Lee JE, Pisters PW, et al. Serum CA 19-9 as a marker of resectability and survival in patients with potentially resectable pancreatic cancer treated with neoadjuvant chemoradiation. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(7):1794-801.

[KATZ2012] Katz MH, Fleming JB, Bhosale P, Varadhachary G, Lee JE, Wolff R, et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer*. 2012;118(23):5749-56.

[KIM2009A] Kim YE, Park MS, Hong HS, Kang CM, Choi JY, Lim JS, et al. Effects of neoadjuvant combined chemotherapy and radiation therapy on the CT evaluation of resectability and staging in patients with pancreatic head cancer. *Radiology*. 2009;250(3):758-65.

[KITAKA2013] Kittaka H, Takahashi H, Ohigashi H, Gotoh K, Yamada T, Tomita Y, et al. Role of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in predicting the pathologic response to preoperative chemoradiation therapy in patients with resectable T3 pancreatic cancer. *World J Surg*. 2013;37(1):169-78.

[MORGAN2010] Morgan DE, Waggoner CN, Canon CL, Lockhart ME, Fineberg NS, Posey JA 3rd, et al. Resectability of pancreatic adenocarcinoma in patients with locally advanced disease downstaged by preoperative therapy: a challenge for MDCT. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(3):615-22.

[MURPHY2018] Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, Jiang W, Yeap BY, Drapek LC, et al. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(7):963-969.

[OKADA2017A] Okada KI, Hirono S, Kawai M, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, et al. Value of apparent diffusion coefficient prior to neoadjuvant therapy is a predictor of histologic response in patients with borderline resectable pancreatic carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24(3):161-168.

[PARK2009A] Park MS, Klotz E, Kim MJ, Song SY, Park SW, Cha SW, et al. Perfusion CT: noninvasive surrogate marker for stratification of pancreatic cancer response to concurrent chemo- and radiation therapy. *Radiology.* 2009;250(1):110-7.

[RENI2017] 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.* 2017;28(11):2786-2792.

[SAKANE2017] Sakane M, Tatsumi M, Hori M, Onishi H, Tsuboyama T, Nakamoto A, et al. Volumetric parameters of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-d-glucose positron emission tomography/computed tomography can predict histopathologic treatment response after neoadjuvant chemoradiotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Radiol.* 2017;94:64-69.

[TAKAHASHI2010] 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. *Annals of Surgery.* 2010;251(3):461-9.

[TZENG2014] Tzeng CW, 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).* 2014;16(5):430-8.

[TZENG2014A] Tzeng CW, Tran Cao HS, Lee JE, Pisters PW, Varadhachary GR, Wolff RA, et al. Treatment sequencing for resectable pancreatic cancer: influence of early metastases and surgical complications on multimodality therapy completion and survival. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(1):16-24.

[WAGNER2017] Wagner M, Antunes C, Pietrasz D, Cassinotto C, Zappa M, Sa Cunha A, et al. CT evaluation after neoadjuvant FOLFIRINOX chemotherapy for borderline and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol.* 2017;27(7):3104-3116.

[WILLIAMS2016] 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.* 2016;20(7):1331-42.

#### Références question 35 :

[AMBE2015] Ambe C, Fulp W, Springett G, Hoffe S, Mahipal A, et al. A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials of Chemoradiation Therapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2015;46(3):284-90.

[BALABAN2016] Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Mukherjee S, Crane CH, et al. Locally Advanced, Unresectable

Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(22):2654-68.

[BELFIORE2017] Belfiore G, Belfiore MP, Reginelli A, Capasso R, Romano F, Ianniello GP, et al. Concurrent chemotherapy alone versus irreversible electroporation followed by chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Med Oncol.* 2017;34(3):38.

[CHANG2011] Ch'ang HJ, Lin YL, Wang HP, Chiu YF, Chang MC, Hsu CH, et al. Induction chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and 5-fluorouracil/leucovorin followed by concomitant chemoradiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a Taiwan cooperative oncology group phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):e749-57.

[CHAUFFERT2008] Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol.* 2008;19(9):1592-9.

[CHEN2013] Chen Y, Sun XJ, Jiang TH, Mao AW. Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(42):7461-71.

[DENOST2013] Denost Q, Laurent C, Adam JP, Capdepon M, Vendrely V, Collet D, et al. Pancreaticoduodenectomy following chemoradiotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the pancreatic head. *HPB (Oxford).* 2013;15(9):716-23.

[DUCREUX2014] Ducreux M, Giovannini M, Baey C, Llacer C, Bennouna J, Adenis A, et al. Radiation plus docetaxel and cisplatin in locally advanced pancreatic carcinoma: a non-comparative randomized phase II trial. *Dig Liver Dis.* 2014;46(10):950-5.

[ESNAOLA2014] Esnaola NF, Chaudhary UB, O'Brien P, Garrett-Mayer E, Camp ER, Thomas MB, et al. Phase 2 trial of induction gemcitabine, oxaliplatin, and cetuximab followed by selective capecitabine-based chemoradiation in patients with borderline resectable or unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(4):837-44.

[FEGRACHI2014] Fegrachi S, Besselink MG, van Santvoort HC, van Hillegersberg R, Molenaar IQ. Radiofrequency ablation for unresectable locally advanced pancreatic cancer: a systematic review. *HPB (Oxford).* 2014;16(2):119-23.

[FIORE2015] Fiore M, Trodella L, Valeri S, Borzomati D, Floreno B, Ippolito E, et al. Prospective study of cetuximab and gemcitabine in combination with radiation therapy: feasibility and efficacy in locally advanced pancreatic head cancer. *Radiat Oncol.* 2015;10:255.

[GILLEN2010] Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* 2010;7(4):e1000267.

[GISTSG1988] (No author listed Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *Gastrointestinal Tumor Study Group. J Natl Cancer Inst.* 1988 Jul 20;80(10):751-5).

[GOLDSTEIN2007] Goldstein D, Van Hazel G, Walpole E, Underhill C, Kotasek D, Michael M, et al. Gemcitabine with a specific conformational 3D 5FU radiochemotherapy technique is safe and effective in the definitive management of locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2007;97(4):464-71.

- [HADDOCK2007] Haddock MG, Swaminathan R, Foster NR, Hauge MD, Martenson JA, Camoriano JK, et al. Gemcitabine, cisplatin, and radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of the North Central Cancer Treatment Group Phase II Study N9942. *J Clin Oncol.* 2007;25(18):2567-72.
- [HAMMEL2016] Hammel P, Huguët F, van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(17):1844-53.
- [HERMAN2015] Herman JM, Chang DT, Goodman KA, Dholakia AS, Raman SP, Hacker-Prietz A, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer.* 2015;121(7):1128-37.
- [HUGUET2007] Huguët F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol.* 2007;25(3):326-31.
- [HUGUET2016] Huguët F, Mornex F, Orthuon A. Radiation therapy of pancreatic cancer. *Cancer Radiother.* 2016;20 Suppl:S169-73.
- [HURT2015] Hurt CN, Mukherjee S, Bridgewater J, Falk S, Crosby T, McDonald A, et al. Health-Related Quality of Life in SCALOP, a Randomized Phase 2 Trial Comparing Chemoradiation Therapy Regimens in Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(4):810-8.
- [HURT2017] Hurt CN, Falk S, Crosby T, McDonald A, Ray R, Joseph G, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine- or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2017;116(10):1264-1270.
- [KIM2012] Kim JS, Lim JH, Kim JH, Im SA, Chie EK, Hwang JH, et al. Phase II clinical trial of induction chemotherapy with fixed dose rate gemcitabine and cisplatin followed by concurrent chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;70(3):381-9.
- [KO2007] Ko AH, Quivey JM, Venook AP, Bergsland EK, Dito E, Schillinger B, et al. A phase II study of fixed-dose rate gemcitabine plus low-dose cisplatin followed by consolidative chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(3):809-16.
- [KRISHNAN2007] Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Das P, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer.* 2007;110(1):47-55.
- [KRISHNAN2016] Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, Chen HC, Rao A, Das P, et al. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(4):755-65.
- [LOEHRER2011] Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenas H, Wagner L, Brell JM, Cella D, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4105-12.
- [MARTHEY2015] Marthey L, Sa-Cunha A, Blanc JF, Gauthier M, Cuffe A, Francois E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of an AGEO multicenter prospective observational cohort. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(1):295-301.
- [MARTIN2015] Martin RC 2nd, Kwon D, Chalikhonda S, Sellers M, Kotz E, Scoggins C, et al. Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy. *Ann Surg.* 2015;262(3):486-94; discussion 492-4.
- [MATTIUCCI2010] Mattiucci GC, Morganti AG, Valentini V, Ippolito E, Alfieri S, Antinori A, et al. External beam radiotherapy plus 24-hour continuous infusion of gemcitabine in unresectable pancreatic carcinoma: long-term results of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):831-8.
- [NARAYANAN2017] Narayanan G, Hosein PJ, Beulaygue IC, Froud T, Scheffer HJ, Venkat SR, et al. Percutaneous Image-Guided Irreversible Electroporation for the Treatment of Unresectable, Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(3):342-348.
- [NEUZILLET2018] Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet JB, Baugeon L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis.* 2018; 50(12):1257-1271.
- [PETRELLI2017] Petrelli F, Comito T, Ghidini A, Torri V, Scorsetti M, Barni S. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis of 19 Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(2):313-322.
- [PIETRASZ2018] Pietrasz D, Turrini O, Vendrely V, Simon JM, Hentic O, Coriat R, et al. How Does Chemoradiotherapy Following Induction FOLFIRINOX Improve the Results in Resected Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? An AGEO-FRENCH Multicentric Cohort. *Ann Surg Oncol.* 2018. [Epub ahead of print]
- [ROMBOUITS2015] Rombouts SJ, Vogel JA, van Santvoort HC, van Lienden KP, van Hillegersberg R, Busch OR, et al. Systematic review of innovative ablative therapies for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2015;102(3):182-93.
- [SUKER2016] Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):801-810.
- [ZHU2011] Zhu CP, Shi J, Chen YX, Xie WF, Lin Y. Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2011;99(2):108-13.

## 9. THÉMATIQUE 7 : CHIRURGIE

### 9.1. Questions traitées dans cette thématique

Question 36 : Comment et dans quel délai préparer le patient à la chirurgie ?

Question 37 : Quelles sont les contre-indications d'ordre général à la DPC et à la SPG ?

Question 38 : Quelles sont les modalités techniques d'une DPC pour adénocarcinome ?

Question 39 : Quelles sont les modalités techniques d'une SPG pour adénocarcinome ?

Question 40 : Quelles sont les indications des résections vasculaires au cours d'une DPC et d'une SPG ?

Question 41 : Quelles sont les indications de pancréatectomie totale et/ou de résection viscérale élargie au cours d'une pancréatectomie (côlon, estomac, rein, surrénale) ?

Question 42 : Que faire en cas de découverte per-opératoire de métastase(s) hépatique(s), d'une carcinose péritonéale ou d'une extension ganglionnaire rétropéritonéale ?

Question 43 : Y a-t-il des indications à la chirurgie palliative programmée ?

Question 44 : Quels sont les items minimaux à faire figurer dans le compte rendu opératoire ?

Question 45 : ÉVALUATION des conséquences fonctionnelles de l'intervention.

### 9.2. Sélection bibliographique

#### 9.2.1. QUESTIONS 36 A 41

##### ❖ Équation de recherche bibliographique

Les questions 36 à 41 portant sur les pancréatectomies, une seule équation de recherche a été construite pour y répondre. La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (Équation 19).

Des références complémentaires ont également été incluses dans cette sélection. Les méthodes de recherche utilisées pour les obtenir sont les suivantes :

- recherche sur PubMed avec les mots-clés : "pancreatic cancer, surgery, margin of resection +/- venous invasion +/- perineural invasion +/- néoadjuvant treatment" ;
- articles dont les experts ont participé à la rédaction.

##### ❖ Critères de sélection des études

Population : patients adultes

Pathologies concernées : adénocarcinomes du pancréas résécables

Type d'examen utilisé : évaluation préopératoire (bilan nutritionnel, état immunologique, sarcopénie)

Types de traitements/d'interventions utilisés : drainage biliaire préopératoire, support nutritionnel, antibioprophylaxie et antibiothérapie périopératoire, préhabilitation, duodéno pancréatectomie céphalique (DPC), spléno pancréatectomie gauche (SPG), résections vasculaires, résections viscérales

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas

Critères de jugement retenus : risque d'infection du site opératoire, complications postopératoires, morbi-mortalité postopératoire, qualité des marges d'exérèse, survie

### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 676 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 225 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- hors sujet ou ne répondant pas aux questions posées ;
- pathologies non retenues : études sur tumeurs neuro-endocrines (TNE), tumeurs pseudopapillaires et solides du pancréas (TPSP), tumeurs intracanalaires papillaires mucineuses du pancréas (TIPMP), tumeurs bénignes et malignes de bas grade, autres cancers ;
- population non retenue : études avec un nombre de patients/effectif inclus insuffisant.

Par la suite, 396 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 55 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 264 références issues de la recherche complémentaire ont été intégrées (dont 51 provenant d'autres équations de recherche du projet).

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 409 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 9.2.2. QUESTIONS 42 A 44

#### ❖ Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (

Équation 20). Une seule équation de recherche a été construite pour répondre aux questions 42 à 44.

La recherche a été complétée par la revue des références contenues dans les articles.

#### ❖ Critères de sélection des études

Population : patients adultes.

Pathologies concernées : adénocarcinomes du pancréas avec métastase(s) hépatique(s) ou carcinose péritonéale ou extension ganglionnaire rétropéritonéale.

Types d'examen utilisés : analyses extemporanées (prélèvements ganglionnaires, cytologies péritonéales).

Types de traitements/techniques concernés : duodéno pancréatectomie céphalique (DPC), spléno pancréatectomie gauche (SPG) ou pancréatectomie gauche (PG), duodéno pancréatectomie totale (DPT), chirurgies combinées foie/pancréas vs chirurgies palliatives de dérivation, chirurgies hépatiques pour métastases synchrones vs métachrones, dérivations biliaires chirurgicales vs drainages biliaires par voie endoscopique, dérivations digestives chirurgicales vs stents duodénaux par voie endoscopique.

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas.

Critères de jugement retenus : complications postopératoires, récurrences des symptômes, mortalité postopératoire, survie, qualité de vie.

#### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 115 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 65 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- hors sujet ou ne répondant pas aux questions posées ;
- pathologies non retenues : études sur tumeurs neuro-endocrines (TNE), tumeurs pseudopapillaires et solides du pancréas (TPSP), insulinomes et gastrinomes.

Par la suite, 38 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 12 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 19 références complémentaires ont été intégrées principalement issues des références bibliographiques des articles sélectionnés (dont 6 provenant d'autres équations de recherche du projet).

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 31 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 9.2.3. QUESTION 45

#### ❖ Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (Équation 21).

La recherche a été complétée par la revue des références contenues dans les articles.

#### ❖ Critères de sélection des études

Population : patients adultes.

Pathologies concernées : adénocarcinomes du pancréas résécables.

Types de traitements/techniques concernés : duodéno pancréatectomie céphalique (DPC), spléno pancréatectomie gauche (SPG) ou pancréatectomie gauche (PG), duodéno pancréatectomie totale (DPT).

Conséquences fonctionnelles évaluées : perte de poids, dénutrition, troubles de l'alimentation, insuffisance pancréatique endocrine, insuffisance pancréatique exocrine, diarrhée motrice, angiocholite, stéatose hépatique, ulcères gastroduodénaux.

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas.

Critères de jugement retenus : risque de réadmission, risque de complications chirurgicales et infectieuses, qualité de vie, survie.

#### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 98 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 59 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- hors sujet ou ne répondant pas aux questions posées ;
- pathologies non retenues : études sur tumeurs intracanalaires papillaires mucineuses du pancréas (TIPMP), tumeurs bénignes, cystadénomes, pancréatites chroniques, pancréatites aiguës ;
- population non retenue : population pédiatrique.

Par la suite, 34 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 5 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 25 références complémentaires ont été intégrées principalement issues des références bibliographiques des articles sélectionnés (dont 2 provenant d'autres équations de recherche du projet).

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 30 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 9.3. Question 36 : Comment et dans quel délai préparer le patient à la chirurgie ?

#### 9.3.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

##### A. Place du drainage biliaire préopératoire

L'ADCP est localisé à la partie céphalique du pancréas dans près de 75 % des cas. Le mode de révélation clinique le plus fréquent est l'ictère, par compression tumorale de la voie biliaire principale intra pancréatique. L'absence de bile dans le tube digestif suite à l'obstruction biliaire totale est responsable d'un syndrome de malabsorption mixte associant maldigestion des graisses, malabsorption des vitamines liposolubles et dysfonctionnement du cycle entérohépatique. De plus, l'accumulation sanguine d'endotoxines associée à la modification de la flore intestinale peut aboutir à des défaillances rénales et cardiaques graves. Sur le plan chirurgical, la réduction du flux sanguin hépatique et l'altération des cellules hépatiques qui accompagnent l'ictère provoquent une dysfonction du métabolisme hépatique et de l'excrétion biliaire, et altèrent le métabolisme et l'élimination des drogues utilisées lors de l'anesthésie générale.

La résection pancréatique chez un sujet ictérique est donc une chirurgie à risque.

Afin de diminuer la morbidité postopératoire liée à l'ictère, la désobstruction biliaire endoscopique ou percutanée peut être proposée chez certains patients. Le drainage biliaire endoscopique est obtenu de façon classique par cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) avec cathétérisme de la papille et mise en place d'un stent biliaire trans-tumoral. En cas d'impossibilité et/ou d'échec, le drainage biliaire sous contrôle échoendoscopique (DB-EE) par mise en place d'une prothèse trans-duodénale ou par technique de rendez-vous antérograde trans-hépatico-gastrique sont des alternatives validées. Le drainage biliaire percutané (DBP) consiste en l'abord trans-hépatique antérograde des voies biliaires distales avec mise en place d'un stent trans-tumoral trans-papillaire.

**Stent ou no stent ?** Trois méta-analyses ((NP1) [FANG2013] [LAI2014] [SCHEUFELE2017]) incluant un total de 8 essais contrôlés randomisés et 22 études rétrospectives de cohorte ont analysé la nécessité de mettre en place un drainage biliaire préopératoire chez les patients présentant un ictère d'origine néoplasique. Ces études montrent que le drainage biliaire préopératoire augmente la morbidité postopératoire (OR : 1,40; 95 % CI= 1,14–1,72 ; p = 0,002), notamment le taux d'infection de paroi (OR : 1,94; 95 % CI = 1,48–2,53; p < 0,00001), sans augmenter le taux de fistule pancréatique, ni la mortalité postopératoire. Cependant, les malades inclus dans ces études n'avaient pas tous un cancer de la tête du pancréas (cancer du bas cholédoque, cancer du hile hépatique), les renseignements sur l'antibiothérapie péri-opératoire n'étaient pas toujours disponibles, et le mode de drainage biliaire hétérogène (notamment une proportion importante de drains biliaires plastiques). L'hypothèse principale de cette augmentation de la morbidité postopératoire chez les malades drainés en préopératoire est la contamination biliaire ascendante générée par le drainage endoscopique. Une étude rétrospective sur 180 malades opérés d'une DPC a montré que le taux de contamination biliaire était de 100 % chez les malades ayant eu un drainage biliaire préopératoire contre seulement 18,7 % chez les malades non drainés (p < 0,001) (NP4) [GAVAZZI2016]. Les patients stentés avaient ainsi davantage d'infections profondes du site opératoire (13,6 % vs 4,4 % ; p = 0,038). L'analyse multivariée confirmait le surrisque d'infection de site opératoire représenté par le drainage biliaire préopératoire (OR : 3,47, 95 % CI = 1,03–11,67, p = 0,044). Cependant, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de complications postopératoires (65,2 % vs 58,2 % ; p = 0,422) et de complications chirurgicales (53,4 % vs 51,1 %, p = 0,875). Le drainage biliaire préopératoire par échoendoscopie est associé à un moindre taux de contamination biliaire que le drainage par CPRE, aux alentours de 65 % (NP4) [FUJII2015]. Une étude rétrospective italienne récente (NP4) [DEPASTENA2018] a comparé 1 500 malades présentant une affection bénigne ou maligne de la tête du pancréas résécable, répartis en 3 groupes : un groupe ictérique stenté en préopératoire (n = 714), un groupe ictérique non-stenté (n = 258) et un groupe non-ictérique non-stenté (n = 528). Les auteurs retrouvent plus de complications dans le groupe stenté par rapport aux 2 autres groupes (63,7 % vs 57,8 % et 53,8 %, p = 0,010, OR 2,7, 95 % CI = 1,3 – 5,8), du fait d'une augmentation des complications infectieuses dans ce groupe (OR 3,84, 95 % CI = 2,17 – 6,81). En revanche, les patients du groupe ictérique non-stenté présentant une hyperbilirubinémie > 128 µmol/L présentaient plus de complications postopératoires que les patients non stentés avec une bilirubinémie < 128 µmol/L (OR 11,3, 95 % CI= 6,1 – 21,1), mais plus de complications que les patients du groupe stenté (72,2 % vs 63,7 %, p = 0,009) du fait notamment d'une augmentation des taux de reprises chirurgicales (17,6 % vs 8,7 %, p = 0,004) et d'hémorragies (20,4 % vs 12,3 %, p = 0,032). Finalement, Lai et coll. dans leur méta-analyse de 2014 (NP1) [LAI2014] suggèrent d'effectuer un drainage biliaire

préopératoire chez les patients ictériques présentant un cancer de la tête du pancréas selon des indications bien sélectionnées, telles les suivantes : 1) cholangite 2) dénutrition ou hypo-albuminémie sévères 3) insuffisance hépatique et/ou rénale liées à l'hyper-bilirubinémie 4) nécessité de différer la chirurgie avec un taux de bilirubine déjà élevé 5) en cas de traitement néoadjuvant à la chirurgie.

**Quel seuil de bilirubine pour le drainage ?** Un des biais majeurs des études comparant le drainage biliaire préopératoire à la chirurgie d'emblée dans le cancer de la tête du pancréas est le taux de bilirubine au moment de la procédure. La valeur seuil de 250  $\mu\text{mol/l}$  est utilisée dans de nombreuses études comparant le drainage biliaire préopératoire à la chirurgie d'emblée. Pourtant, une étude multicentrique française rétrospective sur 1 200 malades atteints d'adénocarcinome de la tête du pancréas a montré que le taux de bilirubine > 300  $\mu\text{mol/l}$  était un facteur prédictif indépendant de complications postopératoires (OR : 1,61 (1,04e2,50),  $p = 0,034$ ) et de survie à 3 ans (HR : 1,25 (1,01-1,57),  $p = 0,048$ ) en analyse multivariée, quel que soit le type de prise en charge préopératoire (avec ou sans drainage biliaire) (NP4) [SAUVANET2015] alors que la valeur seuil de 250  $\mu\text{mol/l}$  avec un impact sur les complications postopératoires et la survie à 3 ans à la limite de la significativité (OR : 1,13 (0,75-1,72),  $p = 0,058$  et HR : 1,23 (1,00 -1,51),  $p = 0,053$  respectivement). Dans l'étude de De Pastena et coll, le seuil d'hyperbilirubinémie à 128  $\mu\text{mol/L}$  était un facteur de risque majeur de complications postopératoires (OR 11,3, 95 % CI = 6,1 – 21,1), avec un risque accru de reprises chirurgicales (OR 2,2, 95 % CI =1,3 – 3,9) notamment pour hémorragies. (NP4) [DEPASTENA2018]

**Endoscopique ou percutané ?** Une seule étude prospective randomisée (NP1) [SPEER1987] a démontré la supériorité du drainage par CPRE par rapport au DBP dans les ictères d'origine tumorale, avec notamment un taux de réussite supérieur (81 % vs 61 %,  $p = 0,017$ ), moins de complications post-procédure (15 % vs 33 %,  $p = 0,016$ ) et une survie globale meilleure. Cependant les patients étaient pris en charge dans le cadre d'une situation palliative et non en préopératoire, ils n'étaient pas tous atteints d'un cancer de la tête du pancréas (49 % de lésions hilaires), le taux de succès était faible (81 %) par rapport aux séries modernes (proche de 100 %), et les stents étaient en plastique non expansible. Ainsi depuis cette étude, et avant l'apparition des techniques de drainage biliaire par échoendoscopie, il était classique de tenter en premier lieu un drainage biliaire endoscopique par CPRE et, en cas d'échec, un drainage radiologique percutané trans-hépatique. Une méta-analyse de 3 essais randomisés (NP1) [LENG2014] -dont celui de Speer en 1987- sur des obstructions biliaires sous-hilaires palliatives (cancers de la tête du pancréas, cancers de la vésicule biliaire et cholangiocarcinomes extra-hépatiques) a montré un taux de réussite identique entre DBP et CPRE. Cependant, après exclusion de l'essai de Speer du fait d'un risque de biais majeur en analyse de sensibilité, cette méta-analyse retrouvait un taux d'échec inférieur du DBP comparé à la CPRE (OR = 5,48, 95 % CI = 2,26 à 13,28,  $p < 0,001$ ). Il faut noter cependant l'hétérogénéité importante de cette méta-analyse, notamment sur le type de stent utilisé (métallique dans 50 %, plastique dans 50 %) et la pathologie sous-jacente. Trois études rétrospectives de 2015 ont comparé le DBP à la CPRE en préopératoire de patients présentant un ADCP résécable, toutes en faveur d'une efficacité supérieure et d'un résultat oncologique meilleur de la CPRE. La première est une étude rétrospective (NP4) [MURAKAMI2015] de 160 malades opérés d'un cancer de la tête du pancréas avec drainage biliaire préopératoire par CPRE ou DBP. Cette étude a rapporté une diminution de la survie globale chez les patients drainés par DBP (0 vs 25 % pour les patients drainés par CPRE,  $p = 0,038$ ) avec un taux de récurrences péritonéales supérieur pour ces patients (40 % vs 16 % pour les patients drainés par CPRE,  $p = 0,033$ ). Le type de stent utilisé dans cette étude n'était pas précisé. L'étude rétrospective comparative de Strom et coll. (NP4) [STROM2015] sur près de 200 malades atteints de cancers de la tête du pancréas résécables a montré que le DBP nécessitait plus de procédures que la CPRE (18,2 % vs 13,5 %,  $p = 0,004$ ), avec un taux de patients N+ après chirurgie plus important (HR 2,68, 95 % CI = 0,94–7,67,  $p = 0,07$ ), une augmentation significative des récurrences hépatiques (44,8 vs 23,3 %,  $p = 0,02$ ) et une moins bonne survie globale à 5 ans (3 % vs 24 %,  $p = 0,002$ ). L'analyse multivariée retrouvait le drainage percutané comme facteur indépendant de pronostic péjoratif (HR 1,76, 95 % CI = 1,05–2,99,  $p = 0,03$ ). Le type de stent utilisé dans cette étude n'était pas précisé. Enfin, l'étude de Uemura et coll. sur 573 malades ayant reçu un drainage biliaire avant duodéno pancréatectomie céphalique pour ADCP (NP4) [UEMURA2015] a montré une meilleure médiane de survie chez les patients drainés par CPRE (74,2 % stents plastiques, 20,4 % stents métalliques et 5,4 % drains nasobiliaires) comparativement aux patients drainés par DBP (22,3 vs 16,7 mois,  $p = 0,001$ ). En analyse multivariée, le drainage par CPRE n'influait pas la survie globale contrairement au DBP, avec un taux de récurrence locale plus élevé du DBP par rapport à la CPRE (23 % vs 10 % respectivement,  $p = 0,001$ ). Deux études (1 randomisée (NP2) [ARTIFON2012] et 1 non randomisée (NP4) [KHASHAB2014]) sur des obstructions biliaires distales intra-pancréatiques non résécables après échec de la CPRE ont comparé le DBP au DBEE. Ces études montrent un taux de succès clinique équivalent des 2 techniques de drainage (de 86,4 à 100 % selon les séries), avec cependant moins de complications dans le groupe DBEE (18,2 % vs 70,6 %,  $p < 0,001$ ), un confort pour le

malade du fait de l'absence de drainage externe, et la possibilité d'effectuer le geste au cours de la même procédure après échec de la CPRE.

***Drainage par CPRE ou par échoendoscopie ?*** Une étude prospective randomisée récente (NP2) [BANG2018] a comparé l'efficacité, la morbidité et l'impact sur la survie du DBEE vs CPRE chez 67 patients présentant un cancer de la tête du pancréas avec obstruction biliaire, résécable ou non. Cette étude n'a pas retrouvé de différence significative en termes de succès technique et clinique (91 et 94 %,  $p = 0,67$ ), de taux de ré-intervention (3,0 % vs 2,9 %,  $p = 0,99$ ), de durée de procédure (25 vs 21 minutes,  $p = 0,178$ ), de morbidité significative (environ 6 % pour les 2 techniques,  $p = 0,49$ ) et de survie médiane (190 vs 150 jours,  $p = 0,41$ ). La perméabilité des stents (couverts métalliques dans cette étude) était également comparable (182 vs 170 jours,  $p = 0,301$ ). Deux autres études prospectives randomisées de 2018 dont une multicentrique ((NP1) [PAIK2018], (NP2) [PARK2018]) sur des sténoses biliaires malignes autres que pancréatiques, rapportent globalement les mêmes résultats, avec cependant un avantage du DBEE sur la CPRE en termes de pancréatite post-procédure (0 vs 14,8 %,  $p = 0,002$ ), de ré-intervention (15,6 % vs 42,6 %,  $p = 0,001$ ) et de perméabilité (85,1 % vs 48,9 %,  $p = 0,001$ ). Le risque de progression tumorale intra-stent semble plus important dans le groupe CPRE (30,8 % vs 0 %,  $p = 0,047$ ) dans l'étude de (NP2) [PARK2018], avec cependant plus de migration et d'impaction de nourriture dans le groupe DBEE mais non significatif. Deux autres études rétrospectives ((NP4) [DHIR2015] [KAWAKUBO2016]) sur le même sujet confirment des taux de pancréatite post-procédure variant de 4,8 % à 16,1 % chez les patients traités par CPRE, alors que ce taux est de 0 % en DBEE (différence significative). Cet avantage du drainage biliaire par EE (DBEE) ne permet toutefois pas de proposer cette technique en première intention car d'une part la disponibilité du DBEE reste inférieure à celle du drainage par CPRE, d'autre part l'impact carcinologique éventuel du DBEE sur le risque de récurrence est encore inconnu.

***Drainage interne ou drainage externe ?*** Le drainage biliaire externe par sonde nasobiliaire a été étudié quasi exclusivement dans les pays asiatiques. Aucune étude prospective randomisée n'a comparé le drainage biliaire par drain naso-biliaire (DNB) aux autres types de drainage biliaire quels qu'ils soient, en préopératoire d'une exérèse pancréatique pour cancer de la tête du pancréas. Une méta-analyse de 7 études rétrospectives (NP2) [LIN2016] totalisant 925 patients présentant une sténose biliaire maligne (cholangiocarcinomes hiliaires, cholangiocarcinomes distaux et tumeurs périampullaires) a comparé le DNB préopératoire au drainage par CPRE avant chirurgie. Le DNB était supérieur au drainage par stents posés par CPRE. Sur les 177 patients ayant eu une résection de la tête du pancréas, le taux de fistule pancréatique était significativement inférieur dans le groupe DNB (16 % vs 33 % dans le groupe CPRE, 0,38 [0,18-0,82],  $p = 0,01$ ). Une étude rétrospective récente (NP4) [ZHANG2017] sur 153 malades présentant une obstruction biliaire maligne intra-pancréatique résécable, traitée par DNB ( $n = 102$ ) ou stent plastique ( $n = 51$ ) préopératoire, rapporte un taux de sphinctérotomie inférieur dans le groupe DNB (47,1 % vs 64,7 %,  $p = 0,039$ ), un taux de cholangite post-procédure inférieur (7,8 % vs 23,5 %,  $p = 0,007$ ) associé à une diminution de l'incidence des infections profondes (24,5 % vs 43,1 %,  $p = 0,019$ ). En analyse multivariée, le drainage biliaire préopératoire par stent plutôt que DNB était un facteur indépendant d'infection abdominale profonde. En revanche, la décroissance du taux de bilirubine était plus importante dans le groupe stent à J1 post-procédure ( $66,01 \pm 52,85 \mu\text{mol/L}$  vs  $96,45 \pm 74,90 \mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0,004$ ) et à la sortie ( $28,45 \pm 25,25 \mu\text{mol/L}$  vs  $42,16 \pm 42,57 \mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0,014$ ).

***Stent plastique ou stent métallique ?*** Plusieurs types de stents peuvent être mis en place lorsqu'un drainage biliaire préopératoire est indiqué : les stents plastiques (SP) non expansibles (extractibles), les stents métalliques non couverts (SMNC) auto-expansibles (non extractibles) et les stents métalliques couverts d'une membrane de polyuréthane (SMC) auto-expansibles (extractibles). Les SP ont un diamètre très inférieur aux stents métalliques, ce qui explique leur taux d'occlusion, de ré-intervention et de survenue d'effets indésirables plus importants selon 2 méta-analyses récentes, mais qui concernaient des patients présentant une tumeur non résécable ((NP1) [ZORRON2015] [SAWAS2015]). Une méta-analyse (NP1) [LIU2018] de 4 essais prospectifs dont 3 randomisés sur le drainage biliaire préopératoire de 392 patients atteints de cancers périampullaires (majorité de cancers pancréatiques) résécables ou borderline a montré que les patients drainés par un SMC avaient un taux inférieur de ré-interventions endoscopiques (OR = 0,30, 95 % CI = 0,13–0,73,  $p = 0,008$ ) et de cholangite préopératoire (OR = 3,60, 95 % CI = 1,62–7,98,  $p = 0,002$ ) comparé au SP. Il existait en revanche davantage de pancréatites post-procédure dans le groupe des patients drainés par un SMC (OR = 3,60, 95 % CI = 1,62–7,98,  $p = 0,002$ ). Une méta-analyse incluant 4 études rétrospectives et 1 essai prospectif non randomisé (déjà inclus dans la méta-analyse de Liu) sur le drainage biliaire préopératoire des cancers périampullaires résécables (NP1) [CRIPPA2016] a montré un taux de ré-intervention après premier drainage biliaire (3,4 % vs 14,8 %,  $p < 0,0001$ ) et un taux de fistule pancréatique postopératoire (5,1 % vs 11,8 %,  $p$

= 0,04) inférieurs après drainage endoscopique par stent métallique (couvert ou non couvert, sans distinction), par rapport au stent plastique.

**Stent métallique couvert ou non couvert ?** Dans le seul essai prospectif randomisé comparant SMC et SMNC chez 158 malades présentant une sténose biliaire maligne, les SMC avaient une durée médiane de perméabilité inférieure aux SMNC (240 jours vs 541 jours respectivement,  $p = 0,031$ ) du fait de taux de migration et d'occlusion plus importants que les SMNC (NP1) [CONIO2018]. Les SMNC n'obturent pas le canal cystique, source de cholécystites postopératoires. En revanche, les SMC sont retirables et peuvent être préférés si le diagnostic de cancer n'est pas certain. Dans le drainage préopératoire des cancers de la tête du pancréas résécables, aucune étude n'a comparé spécifiquement les résultats des SMC et des SMNC. Toutes les études récentes qui ont comparé l'efficacité des SP à celle des stents métalliques ont utilisé des SMC (2 études prospectives (NP1) [SONG2016] [OLSSON2017], et 1 étude rétrospective (NP4) [DECKER2011]). Cette attitude tient probablement au fait que 1) les SMC peuvent être retirés si le diagnostic de cancer n'est pas certain ou infirmé après le drainage endoscopique (pancréatite chronique notamment) et 2) malgré des taux d'occlusion et de migration plus importants avec les SMC, ces événements sont beaucoup plus rares en préopératoire car le délai entre le stenting et la chirurgie est souvent court (< 45 jours). En revanche, en cas de traitement néoadjuvant nécessitant forcément une histologie (cancer de la tête du pancréas borderline résécable, protocole de recherche dans le cadre d'un cancer de la tête du pancréas résécable), la mise en place d'un SMNC est préférable (NP1) [CONIO2018].

**Stent métallique court ou long ?** Les SP n'obstruent pas le canal cystique car leur diamètre est inférieur à celui de la voie biliaire, et ils n'ont pas de force d'expansion radiaire limitant ainsi la réaction inflammatoire au niveau du pédicule hépatique. Leur longueur n'a donc pas d'importance. Les stents métalliques, en revanche, ont une force d'expansion importante qui provoque une réaction inflammatoire au niveau de la zone de contact des mailles. Lors de la chirurgie, la dissection du pédicule hépatique peut s'avérer très difficile du fait de l'inflammation générée le long de la voie biliaire principale et des tissus péri-biliaires. De plus, la section biliaire en zone stentée oblige la réalisation d'une anastomose biliaire sur une zone traumatisée, et peut rendre difficile l'interprétation anatomopathologique per-opératoire de la marge biliaire (NP4) [EUSCHER2007]. Aucune étude n'a étudié l'impact de la longueur du stent métallique dans le drainage biliaire préopératoire des cancers de la tête du pancréas. Quatre études prospectives ((NP1) [SONG2016] [OLSSON2017], (NP2) [BANG2018] [TOL2016]) et 3 études rétrospectives ((NP4) [DECKER2011] [LAWRENCE2006] [WASAN2005]) comparant les stents métalliques (couverts et/ou non couverts) dans le drainage biliaire préopératoire des cancers périampullaires à d'autres types de drainage (stents plastiques, drains nasobiliaires ou drain trans-duodénaux) ont utilisé des stents métalliques courts, avec des taux de succès et de ré-interventions comparables aux données de la littérature sur les stents métalliques classiques (Tableau 12). Six de ces 7 études ont pris en compte des paramètres per-opératoires (inflammation locale, facilité de retrait du stent, difficulté de réalisation de l'anastomose hépato-jéjunale) et n'ont pas retrouvé de complications particulières liées à ce type de stent ; l'étude de OLSSON a notamment comparé ces paramètres en fonction du type de stent utilisé (métallique court ou plastique) et n'a pas identifié de différence significative.

Dans le cancer de la tête du pancréas résécable, la stratégie actuelle consiste à poser un stent métallique court (4–6 cm, couvert ou non couvert) par voie endoscopique dans le but de limiter le risque de cholécystite et de pédiculite – chez les patients ayant un adénocarcinome de la tête du pancréas avec ictère :

- si la résection est confirmée lors de l'exploration chirurgicale, le stent est emporté avec la pièce opératoire sans conséquence sur l'anastomose biliaire (NP4) [LAWRENCE2006] ;
- si la tumeur n'est pas résécable à l'exploration chirurgicale, il n'est pas nécessaire de réaliser une dérivation bilio-digestive chirurgicale car le drainage par le stent métallique est déjà réalisé et suffisant ; une cholécystectomie doit être discutée du fait du risque de cholécystite ultérieure (avis d'experts).

**Type de stent et risque de pancréatite aiguë.** Le taux de pancréatite aiguë après CPRE est de 3,47 % (CI = 3,19–3,75 %) (NP2) [ANDRIULI2007]. L'influence du type de prothèse sur le risque de pancréatite est controversée dans la littérature. Les prothèses métalliques expansibles sont associées à un risque de pancréatite aiguë majoré par rapport aux prothèses plastiques dans l'étude prospective de Tol [TOL2016] (NP2) (18 vs 7 %) mais une étude randomisée prospective (NP1) [GARDNER2016] ne retrouvait pas d'effet du type de prothèse (plastique = 0, couverte = 3, non couverte = 3,  $p = 0,12$ ). Enfin, une méta-analyse incluant 6 études comparatives ( $n = 449$  patients) dont 4 essais randomisés ( $n = 275$  patients) ne retrouvait pas de différence entre prothèse métallique et plastique (OR = 0,93 [0,48, 1,80]) (NP1) [ANDRIULI2007].

La présence d'un cancer pancréatique est, par ailleurs, un effet protecteur sur le risque de pancréatite aiguë post CPRE [absence de cancer pancréatique OR = 5,52 CI = 2,24–14,1 p < 0 ; 001] (NP4) [KAWAKUBO2012].

**Après drainage biliaire préopératoire, quel doit être le délai entre drainage et chirurgie de résection ?** En cas de drainage biliaire préopératoire, la mortalité postopératoire après résection pancréatique semble supérieure si la bilirubinémie n'est pas revenue à une valeur normale. Une seule étude sur ce sujet (rétrospective/150 malades) a montré que la survie à court terme n'était pas influencée par le taux de bilirubine préopératoire, sauf dans le sous-groupe des malades qui gardaient une bilirubinémie élevée (cut-off à 35 µmol/l) malgré le drainage, pour lesquels la survie à court terme diminuait fortement (HR : 3,319 (1,245–8,849), p = 0,017) (NP4) [SMITH2008].

Le risque de chirurgie retardée et d'évolution carcinologique péjorative chez les patients recevant un drainage biliaire préopératoire est un argument pour proposer une chirurgie d'emblée. Cette hypothèse a été étudiée à partir des données de l'étude prospective randomisée de Van der Gaag (NP2) [ESHUIS2010]. Les auteurs ont comparé l'impact du délai sur le taux de résection et la survie à court terme chez les malades opérés d'emblée (délai moyen : 1,2 semaine après le diagnostic) ou opérés après drainage biliaire préopératoire (délai moyen : 5,1 semaines après le diagnostic). Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes en termes de résécabilité (67 vs 58 %, p = 0,20), ni de médiane de survie à court terme (12,2 (9,1-15,4) vs 12,7 (8,9-16,6) mois, p = 0,91). Les auteurs concluent que le délai d'attente après drainage biliaire préopératoire n'a pas d'influence sur la survie. Cependant, l'étude n'est pas conçue pour ce critère et les conclusions sont donc à modérer.

Finalement, après drainage biliaire préopératoire, la survie à court terme semble davantage influencée par le non-retour à des valeurs normales de la bilirubinémie au moment de la chirurgie, qu'au seul délai entre drainage et chirurgie (dans des limites carcinologiques raisonnables). L'absence de retour à la normale de la bilirubine doit faire suspecter une complication du drainage biliaire (migration de stent, obturation, cholangite) qui doit conduire à des explorations diagnostiques +/- à la répétition des procédures de drainage endoscopique.

**Tableau 12 : résultat des stents biliaires métalliques courts avant duodéno pancréatectomie**

Étude	Type étude R = rétrosp P = prosp	n patients	Longueur stent	Couverts (%)	Non Couverts (%)	Cholangite (%)	Dysfonction (%)	Morbidité (%)	Nombre de procédures	Ré-interventions (%)	Temps moyen ERCP /chir (jours)	Nombre patients opérés (%)	Complications chir liées au stent (%)
[WASAN2005]	R	13	4-6	2 (15)	11 (85)	2 (15)	ND	ND	1	2 (15)	106,5	12 (92)	0 (0)
[LAWRENCE2006]	R	100	< 6	100 (100)	0 (0)	0 (0)	ND	0 (0)	1	0 (0)	32,8	5 (5)	0 (0)
[DECKER2011]	R	11	6	11 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1	0 (0)	17	11 (100)	0 (0)
[SONG2016]	P	43	4-6	43 (100)	0 (0)	0 (0)	ND	7 (16)	1	6 (14)	12.3	35 (81)	0 (0)
[TOL2016]	P	53	4-6	53 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (6)	12 (23)	ND	2 (4)	ND	37 (70)	0 (0)
[OLSSON2017]	P	47	6	47 (100)	0 (0)	1 (2)	5 (11)	23 (49)	1	4 (9)	ND	34 (72)	0 (0)
[BANG2018]	P	34	6	34 (100)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	5 (15)	ND	1 (3)	ND	5 (15)	ND
[ADAMS2012]	R	43	ND	ND	ND	3 (7)	7 (16)	9 (21)	ND	ND	134	ND	ND
[DHIR2015]	R	104	ND	104 (100)	0 (0)	3 (3)	2 (2)	9 (9)	ND	6 (6)	ND	ND	ND
[HAAPAMAKI2015]	R	28	4-8	10 (36)	18 (64)	ND	1 (4)	1 (4)	ND	1 (4)	ND	ND	ND
[KAWAKUBO2016]	R	56	ND	56 (100)	0 (0)	3 (5)	ND	21 (37)	7	1 (2)	ND	ND	ND
[ZHANG2017]	R	51	ND	ND	ND	12 (24)	5 (10)	26 (51)	1	ND	ND	ND	ND
[CONIO2018]	P	158	4-8	72 (52)	76 (48)	4 (3)	29 (18)	0 (0)	ND	2 (1)	NA	NA	NA
[PARK2018]	P	15	4-8	15 (100)	0 (0)	0 (0)	4 (27)	0 (0)	ND	0 (0)	ND	ND	ND
[PAIK2018]	P	61	ND	ND	ND	ND	31 (51)	12 (20)	26	6 (10)	NA	NA	NA

ND : non déterminé ; NA : non applicable

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

ACHBT ► Conduites à tenir devant des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas ► THÉSAURUS

## B. Bilan nutritionnel à réaliser avant une exérèse pancréatique

70 % des patients présentant un cancer du pancréas ont une perte de poids significative (> 5 % du poids initial) au moment du diagnostic, dont plus d'un tiers excédant 10 % du poids initial (NP4) [NEMER2017]. Chez les patients opérés, cette dénutrition est responsable d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité postopératoires, d'une diminution de la réponse aux traitements et d'une diminution de la survie (NP4) [PAUSCH2012]. Le traitement de la dénutrition associée au cancer du pancréas n'est pas standardisé, du fait notamment de la méconnaissance des mécanismes physiopathologiques sous-jacents. De plus, l'absence de consensus sur la définition de dénutrition complique son évaluation qualitative et limite la validité des thérapeutiques à envisager.

**Comment évaluer l'état nutritionnel en préopératoire ?** Une étude rétrospective (NP4) [KANANDA2011A] sur l'évaluation de l'état nutritionnel préopératoire de 268 patients avant chirurgie de résection pour cancer du pancréas a montré que, parmi des critères préopératoires cliniques (perte de poids, IMC) et biologiques (taux sanguin d'albumine, de protéine, de lymphocytes, index nutritionnel pronostique et cholinestérase), seul l'index nutritionnel pronostique (PNI pour Prognostic Nutrition Index), qui tient compte des taux sanguins d'albumine et de lymphocytes, était prédictif du taux de complications postopératoires et de la survie à 2 ans (HR 1,3 (95 CI = 1,21-2,47)). Dans cette étude, l'albumine prise séparément était seulement un facteur de complications postopératoires (OR 1,98 (95 % CI = 1,18-3,32)). Une autre étude rétrospective (NP4) [SIERZEGA2007] de 132 malades sur l'impact de l'état nutritionnel dans la genèse des fistules pancréatiques après exérèse gauche a montré que seul l'index de risque nutritionnel (NRI pour *nutritional risk index*, défini par la formule =  $1,519 \times \text{albumine [g/L]} + 41,7 \times (\text{poids actuel} / \text{poids de forme 6 mois avant l'admission})$ ) était corrélé au taux de fistule pancréatique postopératoire. L'existence d'une cachexie avant chirurgie d'exérèse pour cancer du pancréas, définie par une perte de poids > 10 % du poids de forme, diminue la survie globale mais ne semble avoir qu'un impact limité sur la morbidité et la mortalité postopératoires (NP4) [BACHMANN2008]. Ainsi, la cachexie semble davantage corrélée à l'agressivité tumorale qu'au risque de complications postopératoires.

L'International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) a publié en 2018 (NP4) [GIANOTTI2018] une revue sur la nutrition péri-opératoire en chirurgie pancréatique, non spécifique au cancer du pancréas (Tableau 13). Selon les auteurs, l'évaluation du statut nutritionnel doit faire partie intégrante du bilan préopératoire de base avant chirurgie d'exérèse pancréatique, étant donné l'augmentation des complications chirurgicales chez les sujets dénutris. La mesure de la perte de poids et de l'IMC doit être associée à l'évaluation de la sarcopénie et de l'obésité sarcopénique car ces derniers sont des facteurs prédictifs majeurs de survie à court et à long terme après DPC. Cependant, les auteurs ne donnent aucune définition quantitative clinique ou biologique de la dénutrition, ni les seuils au-delà desquels une nutrition préopératoire est nécessaire.

**Tableau 13 : Recommandations sur la prise en charge nutritionnelle préopératoire des patients opérés d'une chirurgie pancréatique selon l'ISGPS 2018 (NP4) [GIANOTTI2018].**

	Type de recommandations	niveau	grade
1	L'évaluation du statut nutritionnel et du risque de malnutrition postopératoire doit faire partie du bilan préopératoire de routine chez les patients opérés d'une chirurgie d'exérèse pancréatique.	1	B
2	Le pourcentage de perte de poids rapporté au temps et l'IMC doivent être évalués en routine. Si possible, les scores d'évaluation de l'état nutritionnel (NRI, NRS-2002, MNA-SF, SGA, MUST, et ESPEN) doivent être calculés.	1 2	C C
3	La mesure de la composition corporelle et le ratio des différents compartiments corporels doivent être intégrés à celles de la perte de poids et de l'IMC, et doivent être réalisés par le scanner abdominal. La sarcopénie et l'obésité sarcopénique sont des facteurs prédictifs majeurs de la survie à court et moyen terme.	1 2	B B
4	Si un traitement néoadjuvant est indiqué, et étant donné ses répercussions sur l'état nutritionnel, il est recommandé de surveiller ces paramètres régulièrement pour instaurer des conseils et/ou une supplémentation nutritionnelle adaptée.	1	C
5	Une supplémentation nutritionnelle agressive par nutrition entérale ou parentérale n'est indiquée qu'en cas de malnutrition préopératoire sévère et doit être poursuivie en postopératoire indépendamment du délai de reprise de l'alimentation orale.	1	C

NRI : Nutritional Risk Index ; NRS-2002 : Nutrition Risk Screening-2002 ; MNA-SF : Mini Nutritional Assessment Short-Form ; SGA : Subjective Global Assessment ; MUST : Malnutrition Universal Screening Tool

Selon les recommandations de l'ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), le bilan nutritionnel en préopératoire d'une chirurgie lourde doit comporter l'évaluation d'une perte de poids récente / aux 6 derniers mois, l'IMC, le subjective Global Assessment (SGA), le Nutrition Risk Screening (NRS) et le taux d'albumine sanguine.[ARENDS2016]

Selon la SFNCM (Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme), l'évaluation nutritionnelle doit comporter la mesure du poids actuel, l'estimation de la perte de poids (volontaire ou non) par rapport au poids habituel et le calcul de l'IMC ( $IMC = \text{poids (kg)} / \text{taille (m}^2\text{)}$ ). La mesure de l'albuminémie peut être utile en cas de difficulté de l'évaluation nutritionnelle. En cas de chirurgie majeure, la mesure de l'albuminémie en préopératoire est probablement recommandée. La dénutrition peut ainsi être évaluée en plusieurs grades (Tableau 14).

**Tableau 14 : Grades nutritionnels selon la SFNCM**

Grades nutritionnels :	
GRADE NUTRITIONNEL 1 (GN 1)	- Patient non dénutri - ET pas de facteur de risque de dénutrition - ET chirurgie sans risque élevé de morbidité
GRADE NUTRITIONNEL 2 (GN 2)	- Patient non dénutri - ET présence d'au moins un facteur de risque de dénutrition OU chirurgie à risque élevé de morbidité
GRADE NUTRITIONNEL 3 (GN 3)	- Patient dénutri - ET chirurgie sans risque élevé de morbidité
GRADE NUTRITIONNEL 4 (GN 4)	- Patient dénutri - ET chirurgie à risque élevé de morbidité

**Quelle est la définition d'un mauvais état nutritionnel ?** Dans l'étude de (NP4) [KANDA2011A], le seuil des critères retenus était un PNI < 45 et un taux d'albumine sanguin < 40 g/L. Dans l'étude de (NP4) [SIERZEGA2007], le seuil d'index de risque nutritionnel était < 100.

Selon les recommandations de l'ESPEN, le taux sanguin d'albumine préopératoire est un facteur de risque de complications après chirurgie et également d'un mauvais état nutritionnel. Les patients à risque nutritionnel sévère sont donc définis par la présence d'au moins un des critères suivants : perte de poids > 10 % dans les 6 derniers mois, IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>, Subjective Global Assessment (SGA) Grade C or NRS > 5 et une albumine sérique < 30 g/l (sans évidence de dysfonction hépatique ou rénale).

Selon la SFNCM, un patient est considéré comme présentant une dénutrition cliniquement pertinente pouvant entraîner des complications postopératoires et des conséquences médico-économiques s'il présente : un IMC ≤ 18,5 ou un IMC < 21 chez le sujet de plus de 70 ans, ou une perte de poids récente d'au moins 10 % par rapport au poids antérieur (poids habituel ou poids de forme ou le poids le plus élevé dans les six mois), ou une albuminémie < à 30 g/L indépendamment de la CRP [SENESE2012A]. La présence d'un seul de ces critères cliniques ou biologiques suffit à définir une dénutrition. Un patient est considéré comme très sévèrement dénutri avec un risque de syndrome de renutrition inappropriée s'il présente un IMC < 13 ou un amaigrissement > 20 % en 3 mois ou des apports oraux négligeables pendant 15 jours ou plus.

**Quand organiser un support nutritionnel préopératoire ?** Un support nutritionnel préopératoire a pour objectif principal le soutien des fonctions immunitaires, de cicatrisation, musculaires et cognitives compromises par le stress chirurgical. Aucune étude à ce jour n'a évalué la nécessité d'une nutrition préopératoire avant chirurgie d'exérèse dans le cancer du pancréas, quelle que soit sa localisation. De même, il n'y a pas de consensus sur les critères préopératoires à utiliser pour évaluer l'état nutritionnel.

Selon les recommandations de l'ESPEN, les patients sévèrement dénutris doivent recevoir un support nutritionnel avant chirurgie majeure, quitte à repousser la date de la chirurgie même en cas d'indication de résection pour cancer. Une période de 7 à 14 jours de nutrition préopératoire est recommandée.

Selon les recommandations de la SFNCM, étant donné que la chirurgie pancréatique entre dans le cadre de la chirurgie à risque de morbidité élevée, les modalités recommandées de renutrition sont [SENESE2012] :

- patient non dénutri et présence d'au moins un facteur de risque de dénutrition (GN 2) : en préopératoire, une nutrition artificielle n'est pas recommandée (grade A) ; en postopératoire, une nutrition artificielle est recommandée si les apports oraux sont inférieurs à 60 % des besoins à sept jours (grade C) ;
- patient dénutri (GN 4) : une nutrition artificielle est recommandée en préopératoire pendant au moins sept à dix jours, si possible par voie entérale, et si nécessaire en décalant le geste chirurgical (à adapter selon le degré d'urgence) (grade B). En postopératoire, la mise en place ou la reprise d'une nutrition artificielle, si possible par voie entérale, dans les 24 heures, est recommandée (grade A). Les apports recommandés sont de 25 à 30 kcal·kg<sup>-1</sup> par jour dont 1,2 à 1,5 g de protéines par kg. L'alimentation orale est libre en sus de la nutrition artificielle. En cas d'impossibilité à s'alimenter per os, les apports énergétiques du support nutritionnel doivent être de 30 kcal·kg<sup>-1</sup> par jour (grade C).

**Quel type de support nutritionnel privilégier ?** Aucune étude spécifique sur le cancer du pancréas n'a étudié le mode d'administration d'une nutrition préopératoire avant chirurgie de résection.

Selon les recommandations de l'ESPEN, la voie orale/entérale doit être privilégiée pour la nutrition préopératoire avant chirurgie lourde. En préopératoire d'une chirurgie lourde ou d'une chirurgie pour cancer, les compléments oraux nutritionnels doivent être administrés à tous les patients présentant un état nutritionnel altéré. À ce titre, les patients âgés constituent un groupe à haut risque. Une nutrition parentérale doit être administrée seulement chez les patients présentant un état de dénutrition ou un haut risque nutritionnel pour lesquels les apports par la nutrition entérale sont insuffisants, par exemple s'il existe une sténose duodénale. Dans ce cas, il est recommandé d'administrer cette nutrition sur une période de 7 à 14 jours. L'équilibration d'un diabète et la correction d'un ictère intense font partie de la prise en charge nutritionnelle (avis d'experts).

Selon les recommandations de la SFNCM, chez un patient dénutri (GN 4), une nutrition artificielle est recommandée en préopératoire pendant au moins sept à dix jours, si possible par voie entérale, et si nécessaire en décalant le geste chirurgical (à adapter selon le degré d'urgence) (grade B). En postopératoire, la mise en place ou la reprise d'une nutrition artificielle, si possible par voie entérale, dans les 24 heures, est recommandée (grade A).

### C. Place de l'antibioprophylaxie / antibiothérapie périopératoire

L'infection du site opératoire avant exérèse pancréatique augmente le risque de complications postopératoires. Selon la classification de ALTEMEIER qui répartie en 4 classes la contamination des interventions chirurgicales, l'exérèse distale ou gauche (spléno pancréatectomie gauche) est une chirurgie de classe 1 (propre car pas d'ouverture de viscères creux, pas de notion de traumatisme ou d'inflammation) et n'est donc pas associée à un risque particulier d'infection de site opératoire.

L'exérèse céphalique (duodéno pancréatectomie céphalique) est en revanche une chirurgie de classe 2 (propre contaminée par ouverture de viscères creux avec contamination minimale ou par rupture d'asepsie minimale) du fait de l'ouverture per-opératoire du tube digestif nécessitée par l'exérèse du duodénum et des voies biliaires. De plus, la fréquente nécessité d'un drainage biliaire préopératoire endoscopique ou percutané en cas d'ictère majeur provoque une contamination de la bile dans près de 100 % des cas, ce qui est un facteur de risque de complications infectieuses après exérèse pancréatique céphalique (NP4) [GAVAZZI2016].

**Quels sont les germes impliqués dans les infections après exérèse pancréatique ?** Dans une étude rétrospective française sur 175 patients opérés d'une duodéno pancréatectomie céphalique pour tumeur bénigne ou maligne périampullaire, les germes les plus fréquemment présents dans la bile étaient *Enterococcus* (48 %), *Escherichia coli* (42 %) et *Klebsiella* (28 %) (NP4) [SOUROUILLE2013]. Cette étude a montré que, dans 50 % des cas, ces germes étaient impliqués dans les infections de site opératoire. Une autre étude rétrospective de 91 malades opérés d'une duodéno pancréatectomie céphalique pour des indications diverses a rapporté que les germes isolés de cultures de bile après manœuvres endoscopiques biliaires étaient différents de ceux isolés chez des malades présentant des infections biliaires non préalablement traitées par des manœuvres endoscopiques, notamment plus fréquemment polymicrobiennes (61 %) et résistantes à de nombreux antibiotiques tels que cefazoline (83 %), cefmetazole (72 %), et cefpirome (64 %) (NP4) [SUDO2007]. Une étude rétrospective sur le profil bactériologique de la contamination biliaire parmi 3 centres nord-américains incluant un total de 1 623 malades a montré qu'il existait une variation significative des espèces impliquées dans la contamination biliaire et les infections de paroi, avec des spectres de résistance aux antibiotiques très différents (NP4) [FONG2016].

**Quelle est la place de l'antibioprophylaxie péri-opératoire ?** Une antibioprophylaxie péri-opératoire à base de céphalosporine de troisième génération (C2G) est actuellement recommandée dans les résections pancréatiques quels que soient l'étiologie et le type de résection, par la Société française d'anesthésie et de réanimation [SFAR2017]. Toutefois, ces recommandations ne s'appliquent pas aux patients porteurs d'une endoprothèse biliaire. Une étude rétrospective française sur 175 patients opérés d'une résection pancréatique céphalique a montré que le spectre d'action des C2G ne couvrait pas les germes présents dans la bile de patients ayant eu une ou plusieurs manœuvres endoscopiques préopératoires dans près de 60 % des cas (NP4) [SOUROUILLE2013]. L'étude rétrospective de Fong et coll. (NP4) [FONG2016] sur 3 centres nord-américains totalisant 1 623 patients a étudié les germes présents dans la bile des patients ayant eu une procédure endoscopique, et a montré la variation significative des germes présents d'un centre à l'autre, avec des profils de résistance bactérienne parfois très différents. Finalement, aucune étude française, ni internationale, n'a montré que l'antibioprophylaxie périopératoire quelle qu'elle soit –et notamment les céphalosporines de troisième génération en France– diminuait le risque d'infection du site opératoire et le taux de complications postopératoires chez les malades drainés vs non drainés en préopératoire.

**Quelle est la place de l'antibiothérapie péri-opératoire ?** Les données des chapitres précédents montrent que l'antibioprophylaxie péri-opératoire n'a pas fait la preuve de son efficacité, probablement du fait de son spectre insuffisant au regard des germes impliqués qui diffèrent selon les centres, le nombre et le type de procédures préopératoires. Aucune étude prospective comparative n'a comparé l'antibioprophylaxie péri-opératoire à l'antibiothérapie péri-opératoire dans la chirurgie d'exérèse du cancer de la tête du pancréas.

Une étude rétrospective sur 175 malades comparant l'antibiothérapie péri-opératoire chez des patients stentés (à base de piperacilline + tazobactam sur 5 jours secondairement adaptés à la biliculture per-opératoire) à l'antibioprophylaxie classique (C2G) chez les patients non stentés a montré une diminution des complications infectieuses dans le groupe stent + antibiothérapie (29 % vs 46 % ;  $p = 0,018$ ) et un taux de complications postopératoires ramené à celui des patients non stentés (NP4) [SOUROUILLE2013].

Une autre étude rétrospective monocentrique de 116 patients opérés d'une duodéno pancréatectomie céphalique après drainage biliaire endoscopique préopératoire a comparé une cohorte historique de 58 malades traités par antibioprophylaxie simple (2 à 7 jours d'antibiotiques à base de C3G) à une cohorte récente

de 58 malades traités par antibioprophylaxie adaptée (2 à 7 jours d'antibiotiques à base de piperacilline + tazobactam) (NP4) [KONDO2013]. Les auteurs retrouvaient une diminution significative de l'incidence des infections du site opératoire (46,6 % vs 24,1 %,  $p = 0,0116$ ) sans effet sur la morbidité globale.

Une autre étude rétrospective sur 254 malades opérés d'une duodéno pancréatectomie céphalique a comparé les patients non stentés en préopératoire ( $n = 116$ , antibiothérapie péri-opératoire par cefazoline 48-72 heures) aux patients stentés avec drainage interne ( $n = 87$ , antibiothérapie par ceftazidime 48-72 heures) ou drainage externe ( $n = 51$ , antibiothérapie par ceftazidime 48-72 heures) (NP4) [SUDO2014]. 91 % des patients non stentés avaient des germes sensibles à la cefazoline contre 61 % et 45 % seulement pour les maladies stentés ( $p = 0,001$ ). Les taux de complications postopératoires n'étaient pas différents dans les 3 groupes (23, 23, et 25 %). Seule la résistance aux antibiotiques était un facteur de risque de complications abdominales postopératoires en analyse multivariée (RR : 4,11 (95 % CI = 1,65–9,96),  $p = 0,003$ ).

Dans une étude rétrospective de 197 patients opérés d'une DPC avec ou sans drainage biliaire préopératoire, les auteurs ont comparé une première série historique de 128 malades recevant une antibioprophylaxie péri-opératoire (carbapénème 1 g, 2005-2008) à une série récente de 69 malades (2008-2011) recevant une antibiothérapie péri-opératoire pendant 10 jours si les prélèvements bactériologiques de la bile en per-opératoire étaient positifs (NP4) [MOHAMMED2014]. Les auteurs ont constaté une diminution des complications infectieuses pariétales dans le groupe antibiothérapie (3 % vs 12 % dans le groupe contrôle ;  $p = 0,036$ ) et une diminution du score de sévérité des complications (0 vs 1 dans le groupe contrôle ;  $p = 0,027$ ).

Enfin, dans une étude prospective randomisée évaluant l'intérêt d'une antibiothérapie péri-opératoire après stenting biliaire, 124 patients opérés d'une sténose biliaire tumorale (dont 30 % de duodéno pancréatectomies céphaliques) préalablement stentée ont été randomisés en 2 groupes, un groupe contrôle ( $n = 62$ , antibioprophylaxie standard par cefmetazole) et un groupe cible ( $n = 62$ , antibiothérapie pendant 72 heures à base de vancomycine / piperacilline + tazobactam adaptée aux prélèvements de bile per-opératoire, poursuivie au-delà de 72 heures en cas d'apparition d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique) (NP1) [OKAMURA2017]. Le critère de jugement principal était la diminution des infections du site opératoire, que les auteurs sont parvenus à démontrer (43,5 % dans le groupe cible vs 71,0 % dans le groupe contrôle,  $p = 0,002$ ).

#### D. Evaluation de l'état immunologique

La réponse inflammatoire de l'hôte chez un patient atteint de cancer est un facteur pronostique. L'inflammation associée au cancer, par le biais de cytokines et de cellules de l'inflammation, peut exercer un effet immunosuppresseur local et général intervenant à tous les stades de la cancérogénèse (induction tumorale, promotion tumorale, tumorigénèse, angiogénèse et métastases). Cette réponse inflammatoire peut s'évaluer par plusieurs marqueurs biochimiques tels les taux de lymphocyte, neutrophiles, plaquettes, CRP et albumine sanguine. Plusieurs scores basés sur ces marqueurs d'inflammation ont déjà fait l'objet de multiples évaluations et ont montré leur association avec la survie à long terme chez les patients atteints de cancers digestifs (mGPS pour *modified Glasgow prognostic score*, NLR pour *neutrophil-lymphocyte ratio* et PLR pour *platelet-lymphocyte ratio*, PNI pour *Prognostic Nutrition Index*, CAR pour *C-reactive protein to albumin ratio* et PAR pour *platelet-to-albumin ratio*).

**Comment évaluer la réponse immunitaire dans le cancer du pancréas résecable ?** À l'heure actuelle, dans le cancer du pancréas, aucune étude prospective randomisée, ni méta-analyse n'a évalué l'intérêt de l'évaluation préopératoire de la réponse inflammatoire systémique, quels que soient les marqueurs utilisés.

De nombreuses études rétrospectives ont évalué le pronostic du cancer du pancréas résecable en fonction de l'état immunitaire préopératoire, au travers des scores précédemment cités ((NP4) [ARIMA2018] [ASAOKA2016] [ASARI2016] [BEN2015] [CHAWLA2018] [GARCEA2011] [GLAZER2016] [ONG2008] [SHIRAI2015] [SHIRAI2017] [SIERZEGA2017] [SMITH2008B]). Ces études semblent montrer une corrélation entre la survie et les scores d'inflammation préopératoires, notamment le NLR, le PLR et le mGCS. Cependant, la qualité méthodologique de ces études est souvent insuffisante et la variabilité des méthodes d'évaluation et des seuils utilisés lors de l'évaluation de ces scores sont très hétérogènes.

**Quel est l'intérêt thérapeutique de l'évaluation de la réponse immunitaire ?** Dans le cancer du pancréas résecable, l'intérêt théorique de l'évaluation de cette réponse immunitaire réside en la possibilité de sélectionner les patients à haut risque de récurrence, dans le but de répartir les patients en candidats vers une chirurgie première ou vers un traitement néo-adjuvant (chimiothérapie, radiothérapie). Mais à l'heure actuelle, aucune étude n'a évalué l'intérêt d'un changement de stratégie en fonction de l'état immunologique préthérapeutique d'un patient atteint de cancer de la tête du pancréas, quel(s) que soi(en)t le(s) critère(s)

utilisé(s) pour le définir. Une seule étude rétrospective de 263 patients atteints d'un cancer péri-ampullaire résécable a montré que l'évaluation préopératoire combinée du CA19-9 et du PLR (cut-off : > 150 kU/l et ratio < 150 respectivement) avait une valeur prédictive positive et une spécificité de respectivement 95 % et 96 % concernant la résécabilité et pouvait éviter une coelioscopie de staging préopératoire dans 21 % des cas (NP4) [SMITH2008B].

**L'immuno-nutrition péri-opératoire a-t-elle un intérêt ?** L'intérêt théorique d'une nutrition péri-opératoire enrichie en immunonutriments est de diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires et de réduire la réaction immunitaire inattendue secondaire à l'agression chirurgicale dans le but de diminuer le risque de complications postopératoires.

L'effet d'une immuno-nutrition péri-opératoire courte (5 à 21 jours) avant résection d'une tumeur pancréatique (adénocarcinome canalaire dans > 50 % des cas) a été évalué dans 5 études cliniques (4 prospectives, 1 rétrospective). Dans l'étude prospective randomisée de (NP2) [GADE2016], sur 35 patients randomisés pour une immuno-nutrition préopératoire de 7 jours (n = 19) ou une alimentation orale classique (n = 16), les auteurs ont retrouvé une diminution de la durée d'hospitalisation du groupe traité (11 vs 16 jours dans le groupe contrôle) mais la différence n'était pas significative (p = 0,170). De plus, l'administration ne prenait pas en compte l'état immunologique préopératoire, bien que 40 % des patients fussent dits à haut risque nutritionnel. Dans une étude italienne récente (NP4) [SILVESTRI2016], 48 patients consécutifs non dénutris présentant une tumeur péri-ampullaire résécable traités par immuno-nutrition préopératoire (oral impact x 3/jour/7 jours) ont été appariés à 48 patients prenant un régime alimentaire normal non supplémenté. Après résection pancréatique, il n'y avait pas de différence en termes de morbidité et mortalité postopératoires entre les 2 groupes, mais les complications infectieuses et la durée d'hospitalisation étaient plus importantes dans le groupe non traité (43,7 % vs 22,9 %, p = 0,034 et 18,3 ± 6,8 jours vs 21,7 ± 8,3 jours, p = 0,035 respectivement). Une étude prospective randomisée de 2014 (NP2) [AIDA2014] a comparé les suites postopératoires de 2 groupes de 25 patients non dénutris opérés d'une duodéno pancréatectomie céphalique ayant reçu ou non une immuno-nutrition quotidienne pendant 5 jours avant l'intervention. Les auteurs ont retrouvé une diminution du taux de complications infectieuses (28 % vs 60 %, p = 0,023) et de la gravité des complications selon la classification de Dindo-Clavien (p = 0,039). Il existait également en postopératoire immédiat une diminution significative (p < 0,05) des taux d'IL6 plasmatique et de PGE2, avec une augmentation du taux d'acides gras riches en oméga3 et de l'index de stimulation lymphocytaire (à J7). Une autre étude prospective randomisée de 2015 (NP2) [HAMZA2015] a évalué l'intérêt d'une immuno-nutrition entérale péri-opératoire chez 37 patients non dénutris présentant une tumeur péri-ampullaire résécable. Deux groupes de patients ont été randomisés pour recevoir une immuno-nutrition entérale (IMPACT®, n = 17) ou une nutrition entérale classique (FRESUBIN®, n = 20) sur une durée de 15 jours avant l'intervention et 7 jours après. En préopératoire, les patients du groupe IMPACT avaient une diminution significative du taux plasmatique de TNFα (1993 (625–3 361) pg/mL à J-14 vs 738 (482–993) pg/mL à J0, p = 0,047) et du complément hémolytique total (45 (41–48) um/mL vs 42 (38–46) um/mL, p = 0,033). En postopératoire, les patients du groupe IMPACT avaient un taux supérieur du taux sanguin de lymphocytes à J3 et une augmentation significative du rapport CD4/CD8 de J3 à J7 comparé au groupe FRESUBIN (p < 0,05). Enfin, une étude prospective randomisée de 2002 (NP2) [GIANOTTI2002] a évalué les complications postopératoires chez des patients non dénutris opérés de pathologies cancéreuses gastrointestinales (1/4 de résections pancréatiques) recevant une immuno-nutrition péri-opératoire. L'intérêt de cette étude pourtant non récente réside dans le fait que les auteurs ont comparé 3 groupes, un groupe immuno-nutrition préopératoire (5 jours, n = 102), un groupe immuno-nutrition pré- et postopératoire (5 jours avant, X jours après, n = 101) et un groupe contrôle (n = 102). Cette étude montre que l'immuno-nutrition pré- et péri-opératoire diminue le taux de complications infectieuses (13,7 % et 15,8 % vs 30,4 % pour le groupe contrôle, p = 0,006 et 0,02) et la durée d'hospitalisation (11,6 ± 4,5 jours et 12,2 ± 4,1 jours vs 14,0 ± 7,7 jours pour le groupe contrôle, p = 0,008 et 0,03). En revanche cette étude rapporte l'absence de bénéfice de l'immuno-nutrition péri (pré et post-)opératoire par rapport à l'immuno-nutrition préopératoire seule (complications infectieuses : 15,8 % vs 13,7 %, p = NS, et durée d'hospitalisation 11,6 ± 4,5 jours vs 12,2 ± 4,1 jours, p = NS).

Il faut noter qu'aucune de ces études ne montre de bénéfice réel de l'immuno-nutrition sur la morbidité – notamment le taux de fistule pancréatique – et la mortalité postopératoires. De même, l'impact carcinologique à long terme sur l'adénocarcinome du pancréas n'a pas été évalué par l'ensemble de ces études. En définitive, si l'état immunologique préopératoire des patients atteints de cancer du pancréas résécable semble important à évaluer, aucune recommandation précise ne peut être formulée dans a) le type de marqueur ou score à prendre en compte b) les spécificités de l'immuno-nutrition préopératoire qui doit être cependant

systématique [LASSEN2012] (NP4) et c) le changement de stratégie préopératoire (chimiothérapie néoadjuvante, coelioscopie exploratrice).

**La recherche d'une sarcopénie a-t-elle un intérêt dans l'évaluation préopératoire ?** La sarcopénie est à l'origine un syndrome gériatrique se caractérisant par une diminution de la masse musculaire, responsable d'une détérioration de la force musculaire et des performances physiques. La sarcopénie observée chez l'homme est imputable au processus de vieillissement mais peut être accélérée dans certaines conditions pathologiques, tels les cancers digestifs. Dans ce cas, la sarcopénie est utilisée comme définition plus précise de la cachexie (habituellement définie comme une « perte de poids > 10 % dans les 6 derniers mois »), dont la mesure objective et précise consiste en l'évaluation tomodensitométrique de la densité des muscles striés.

Dans le cancer du pancréas, 40 à 65 % des patients présentent une sarcopénie en préopératoire de la résection chirurgicale ((NP4) [PECORELLI2016] [STRETCH2018]). Plusieurs études ont montré une corrélation directe entre sarcopénie préopératoire et stade carcinologique du cancer du pancréas : les patients présentant une sarcopénie importante ont, en général, un stade de la maladie plus avancé et donc une moins bonne survie globale ((NP4) [CARRARA2017] [CHOI2018] [ONESTI2016] [STRETCH2018]). La sarcopénie préopératoire est également un facteur de risque de morbidité postopératoire après chirurgie pancréatique avec notamment une augmentation du taux de fistule pancréatique ((NP4) [JOGLEKAR2015] [NISHIDA2016] [NAMM2017] [PECORELLI2016]). Il faut noter que, chez ces patients, les facteurs nutritionnels semblent être au second plan. Certains auteurs suggèrent donc, chez les patients sarcopéniques présentant un cancer du pancréas résécable mais à haut risque de complications, l'administration préopératoire d'une chimiothérapie néoadjuvante associée à une thérapeutique visant à améliorer le profil nutritionnel (supplémentation nutritionnelle, optimisation physique) (NP4) [JOGLEKAR2015]. Cependant, ces données ne reposent sur aucune étude de niveau de preuve satisfaisant.

#### **E. Place de la préhabilitation**

La préhabilitation se définit par un processus visant à améliorer les capacités mentales et fonctionnelles d'un sujet, afin de compenser les effets potentiellement délétères d'un stress significatif (NP1) [CARLI2005]. En préopératoire d'une chirurgie lourde, l'amélioration des conditions physiques (par l'exercice et la prise en charge nutritionnelle) et psychologiques (gestion du stress et éducation) permet d'augmenter les réserves mentales et physiques afin d'anticiper le déclin des fonctions cognitives et de bien-être provoqués par la chirurgie (NP1) [CARLI2005]. L'effet positif de la préhabilitation sur les suites postopératoires en chirurgie abdominale majeure et en chirurgie colorectale a été rapporté par plusieurs études.

Dans le cancer du pancréas résécable, il n'existe aucune étude à ce jour ayant étudié les effets de la préhabilitation en préopératoire d'une chirurgie pancréatique.

#### **F. Évaluation oncogériatrique**

Le pronostic péjoratif de l'adénocarcinome pancréatique et le risque de complications majeures de la chirurgie pancréatique interrogent sur la pertinence de la prise en charge chirurgicale chez le sujet âgé. De nombreuses études ont évalué spécifiquement le risque chirurgical et oncologique chez le sujet âgé (cf. paragraphe 9.4.1). L'âge n'est donc pas une contre-indication en soi à la prise en charge chirurgicale de l'adénocarcinome pancréatique, mais il existe une augmentation de la morbidité et de la mortalité postopératoires chez les patients âgés, notamment > 80 ans. Le processus de vieillissement, défini par une diminution de l'adaptation de l'organisme au stress, un déclin progressif des fonctions de divers organes (cœur, reins, vue, audition, mémoire...) et une prévalence élevée de comorbidités (hypertension artérielle, diabète, ostéoporose, dépression) conduisent à la perte progressive de l'autonomie, dont l'âge pris isolément n'est pas forcément le bon critère car pas toujours corrélé à l'état physiologique. Lorsque ces patients âgés sont atteints de cancer, une évaluation oncogériatrique (âge, autonomie motrice, autoévaluation de son état de santé, comorbidités, polypharmacie, dénutrition, état cognitif et état dépressif) se justifie car elle permet d'adapter le traitement du cancer et ainsi d'améliorer les fonctions physiques, la qualité de vie et la survie globale de ces patients [ELLIS2011](NP1).

Dans le cancer du pancréas, aucune étude n'a spécifiquement évalué l'utilité d'une évaluation gériatrique préopératoire.

L'International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommande une évaluation oncogériatrique systématique chez les patients > 70 ans présentant un cancer quel qu'il soit et quel que soit son stade [WILDIERS2014] (NP2). Cependant, l'évaluation oncogériatrique est un processus coûteux et long, parfois inutile même chez des

patients très âgés, et ne peut donc pas être généralisée à l'ensemble de ces malades. Des outils de dépistage sous forme de questionnaires ont donc été mis au point pour faciliter la détection des malades fragiles afin de pouvoir leur proposer une évaluation oncogériatrique personnalisée. Parmi ces questionnaires, les plus utilisés sont le Vulnerable Elder Survey-13 (VES 13) [SALIBA2000] (NP2) et le G8 [SOUBEYRAN2014] (NP3), la généralisation de ce dernier étant inscrite dans l'action 23.4 du Plan Cancer 2009-2013. Cependant, une étude rétrospective française récente sur 1333 malades âgés de 70 ans et plus, a montré que le questionnaire G8 et sa version optimisée (G8-modifié) améliorait le pronostic des patients atteints de cancer, excepté pour les localisations digestives sus-mésocoliques [MARTINEZ-TAPIA2017](NP3).

### 9.3.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Dans le cancer de la tête du pancréas résécable, la stratégie actuelle consiste à poser un stent métallique court (4–6 cm, couvert ou non couvert) par voie rétrograde endoscopique (CPRE) (NP2) dans le but de limiter le risque de cholécystite et de pédiculite chez les patients ayant un adénocarcinome de la tête du pancréas avec ictère avec taux compris entre 130 et 250  $\mu\text{mol/L}$  de bilirubine ou compliqué (dénutrition, insuffisance rénale) (NP3) :

- Si la résection est confirmée lors de l'exploration chirurgicale, le stent est emporté avec la pièce opératoire sans conséquence sur l'anastomose biliaire (NP4).
- Le groupe de travail considère que si la tumeur n'est pas résécable à l'exploration chirurgicale, il n'est pas nécessaire de réaliser une dérivation bilio-digestive chirurgicale systématique et une cholécystectomie doit être discutée du fait du risque de cholécystite ultérieure.
- Après drainage biliaire préopératoire, la survie à court terme semble davantage influencée par le non-retour à des valeurs normales de la bilirubinémie au moment de la chirurgie, qu'au seul délai entre drainage et chirurgie (NP4)

Après drainage biliaire, une antibiothérapie péri-opératoire adaptée présente un intérêt dans le but de diminuer le risque d'infection du site opératoire. Du fait du risque de pression de sélection bactérienne, cette antibiothérapie doit être adaptée à l'épidémiologie bactérienne locale et secondairement aux prélèvements de bile per-opératoire, chez les patients traités par drainage biliaire préopératoire puis opérés d'une duodéno pancréatectomie céphalique. (NP4)

Avant pancréatectomie, une dénutrition cliniquement pertinente pouvant entraîner des complications postopératoires et des conséquences médico-économiques peut être définie par un IMC  $\leq 18,5$  (ou  $< 21$  chez le sujet de plus de 70 ans), ou une perte de poids récente d'au moins 10 %, ou une albuminémie  $< 30 \text{ g/L}$ . (NP2)

Les données actuellement disponibles sur l'intérêt d'une renutrition avant pancréatectomie sont limitées. Si une renutrition est décidée, la voie entérale pendant une période de 7 à 14 jours doit être privilégiée. (NP3)

La sarcopénie préopératoire est également un facteur de risque de morbidité postopératoire après chirurgie pancréatique avec notamment une augmentation du taux de fistule pancréatique (NP4). Aucune étude n'a démontré l'intérêt de sa correction avant résection pancréatique pour cancer.

Dans le cancer du pancréas résécable, il n'existe aucune étude à ce jour ayant étudié les effets de la préhabilitation en préopératoire d'une chirurgie pancréatique.

Il existe un bénéfice à l'immunonutrition systématique préopératoire. (NP3)

### 9.3.3. RECOMMANDATIONS

#### Place du drainage biliaire préopératoire

La mise en place systématique d'un stent biliaire trans-tumoral préopératoire n'est pas recommandée du fait de l'augmentation significative du risque de complications postopératoires (Grade A).

Il est recommandé de réserver les indications de drainage aux patients présentant un ictère clinique associé aux conditions suivantes : hyperbilirubinémie (seuil variable, compris entre 130 et 250  $\mu\text{mol/l}$  selon les études), dénutrition sévère, angiocholite, insuffisance hépatique et/ou rénale liée à l'hyperbilirubinémie et nécessité de différer la chirurgie (bilan d'opérabilité, renutrition, chimiothérapie néoadjuvante) (Grade C).

En première intention, il est recommandé d'utiliser un drainage biliaire par voie endoscopique. La voie percutanée et la voie échoendoscopique doivent être réservées aux échecs de la voie endoscopique rétrograde (Grade B).

Il est recommandé de préférer un stent métallique court  $\leq 6$  cm aux stents métalliques longs et aux stents plastiques. En cas de doute diagnostique lors du drainage biliaire, un stent métallique couvert extractible doit être préféré au stent métallique non couvert non extractible, malgré un risque supérieur de migration. Un drainage nasobiliaire est une alternative possible (Grade C).

Après drainage biliaire, il est recommandé de n'opérer les patients que si la bilirubinémie est revenue à une valeur faible (2 fois la normale), quel que soit le délai (avis d'experts).

En cas d'efficacité insuffisante du drainage biliaire (persistance d'une hyperbilirubinémie significative), des explorations diagnostiques doivent être effectuées +/- associées à la répétition des procédures de drainage endoscopique (Grade C).

#### Bilan nutritionnel à réaliser avant une exérèse pancréatique

L'évaluation de l'état nutritionnel préopératoire est recommandée (Grade C).

En l'absence de données spécifiques au cancer du pancréas, il n'est pas possible d'émettre des recommandations sur la stratégie de renutrition dans le cancer du pancréas.

#### Place de l'antibioprophylaxie/antibiothérapie péri-opératoire

Une antibioprofylaxie péri-opératoire à base de céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération est recommandée chez tous les malades opérés d'un cancer du pancréas (Grade C).

Une antibiothérapie péri-opératoire d'au moins 5 jours, adaptée à l'épidémiologie/écologie bactérienne locale et secondairement aux prélèvements de bile per-opératoire, est recommandée chez les patients préalablement traités par un drainage biliaire préopératoire (Grade C).

#### Évaluation de l'état immunologique

Aucune recommandation quant aux paramètres à utiliser pour l'évaluation de la réponse immunitaire préopératoire ne peut être émise.

Aucun changement de stratégie péri-opératoire (traitement néoadjuvant, cœlioscopie exploratrice, nutrition ou immuno-nutrition péri-opératoire) ne peut être recommandé en cas de réponse immunitaire altérée (Grade C).

La prescription d'une immuno-nutrition préopératoire (nutrition enrichie en acides gras riches en oméga-3, en arginine et ARN) est recommandée avant la résection d'un adénocarcinome du pancréas, quel que soit le statut nutritionnel et immunitaire initial (Grade B).

Aucun traitement préopératoire validé de la sarcopénie ne peut être recommandé actuellement.

#### Place de la préhabilitation

Aucune recommandation ne peut être émise quant à l'administration d'un programme de préhabilitation avant exérèse chirurgicale d'un cancer du pancréas.

#### Évaluation gériatrique

Il est recommandé de dépister une fragilité via le questionnaire G8 chez les patients âgés de 75 ans ou plus avant exérèse chirurgicale d'un cancer du pancréas (Grade B).

## 9.4. Question 37 : Quelles sont les contre-indications d'ordre général à la DPC et à la SPG ?

### 9.4.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Les contre-indications d'ordre général qu'elles soient ou non spécifiques à la chirurgie pancréatique, sont exceptionnellement absolues et le plus souvent relatives.

Les contre-indications d'ordre général sont : 1) une probabilité de mortalité postopératoire supérieure à 10 % en raison d'une défaillance viscérale (cardiaque, pulmonaire, rénale, cirrhose prouvée avec signes d'hypertension portale...), 2) une balance bénéfices-risques défavorable du fait d'une probabilité de survie faible, du fait notamment d'un échec prévisible de la stratégie thérapeutique.

Le malade peut être considéré comme « limite » sur un ou plusieurs facteurs :

#### 1. L'âge

L'âge seul n'est pas une contre-indication « en soi » à une résection pancréatique, y compris au-delà de 80 ans. Cependant la complexité et la lourdeur de la chirurgie pancréatique et le pronostic globalement encore péjoratif du cancer du pancréas après résection rendent difficiles les décisions de pancréatectomie chez le sujet âgé. Connaître l'effet indépendant de l'âge sur les suites d'une pancréatectomie est une aide décisionnelle.

Dans une première méta-analyse et revue systématique (NP2) [SUKHARAMWALA2012] de 11 études ayant inclus 5 186 patients opérés de DPC (dont 2 046 pour adénocarcinome pancréatique), 7 études analysaient les suites opératoires des DPC chez les patients  $\geq 75$  ans ( $n = 161$ ) et 4 chez les patients âgés de 80 ans ou plus ( $n = 333$ ). Dans les 2 sous-groupes, il y avait une augmentation significative du risque pulmonaire (pneumonie) et de la mortalité ; par ailleurs, la morbidité était plus élevée chez les patients  $\geq 80$  ans vs  $< 80$  ans.

Une seconde méta-analyse (NP2) [CASADEI2014] de 9 études a comparé les suites opératoires des résections pancréatiques (DPC, SPG ou pancréatectomie totale) chez les patients de 80 ans ou plus ( $n = 1 090$  ; dont 325 pour cancer pancréatique) et les patients plus jeunes ( $n = 11 840$  ; dont 3 793 pour cancer pancréatique). Chez les patients  $\geq 80$  ans, la morbidité et la mortalité étaient significativement augmentées (48 % vs 38 %,  $p = 0,003$  et 5 % vs 2,4 %,  $p < 0,00001$ , respectivement), sauf en cas de niveaux de comorbidité comparables (2 études). Les complications cardiaques étaient significativement plus fréquentes chez les sujets âgés ( $p < 0,0001$ ), et la durée d'hospitalisation plus longue ( $p = 0,008$ ). Il n'y avait pas de différence entre les groupes pour les taux de fistules pancréatiques, de gastroparésies, de fuites biliaires, de pneumonies, de sepsis ou de ré-interventions.

Une troisième méta-analyse récente (NP2) [KIM2017A] de 18 études ayant inclus 49 449 patients opérés de DPC, rapportait une augmentation significative de la durée d'hospitalisation (OR : 2,23, 95 % CI = 1,36–3,10,  $p < 0,001$ ) et de la mortalité à 30 jours (OR : 2,22, 95 % CI = 1,48–3,31,  $p < 0,001$ ) chez les patients âgés de 80 ans ou plus ( $n = 3 993$ ). La morbidité globale était également plus élevée chez ces patients âgés (OR : 1,51, 95 % CI = 1,25–1,83,  $p < 0,001$ ), avec notamment plus de pneumonies (OR : 1,72, 95 % CI = 1,39–2,13,  $p < 0,001$ ) et plus de gastroparésies (OR : 1,77, 95 % CI = 1,35–2,31,  $p < 0,001$ ). L'incidence des fistules pancréatiques ou biliaires n'était pas significativement différente.

Dans la série rétrospective multicentrique de l'Association française de chirurgie (AFC) (NP2) [TURRINI2013A] ayant colligé 932 patients opérés de cancers du pancréas, les taux de morbidité globale et de mortalité ne différaient pas entre les patients  $< 70$  ans ( $n = 580$ , 56 % et 3,3 %, respectivement), les patients âgés de 70 à 79 ans ( $n = 288$ , 63 % et 2,8 %) et les patients  $\geq 80$  ans ( $n = 64$ , 56 % et 4,7 %). Un traitement adjuvant était plus souvent administré chez les patients plus jeunes ( $p < 0,01$ ).

Dans une étude ayant inclus 227 patients opérés de DPC pour cancer du pancréas (NP3) [SUGIURA2017], les auteurs comparaient les suites à court et long termes des patients  $< 70$  ans, des patients âgés (70 à  $< 80$  ans) et des patients très âgés ( $\geq 80$  ans). La morbidité était comparable dans les 3 groupes. La survie sans récurrence était meilleure chez les patients jeunes par rapport aux patients âgés ( $p = 0,012$ ) ou très âgés ( $p = 0,016$ ) : les survies médianes étaient respectivement de 30 mois, 20 mois et 14 mois.

Dans une autre revue systématique de la littérature (NP2) [MIYAZAKI2016] ayant colligé 21 études (dont la série personnelle des auteurs), les taux de morbidité et de mortalité des patients  $\geq 70$  ans étaient respectivement de 41,5 % (20-78 %) et 5,8 % (0-10,5 %), 14 études ne montraient pas de différence de morbi-mortalité entre les patients âgés (seuils d'âge variables) et les plus jeunes.

Dans une étude réalisée à partir d'une base de données issue du registre du cancer chinois (SEER) (NP2) [LI2018], il était montré en analyse multivariée que le risque de décès toutes causes confondues augmentait avec l'âge avec des hazard ratios qui étaient respectivement de 1,10 (1,04-1,17), 1,31 (1,23-1,38), 1,47 (1,35-1,61) pour les groupes 61-70 ans, 71-80 ans, et > 80 ans en comparaison aux patients âgés de moins de 60 ans. En revanche, le risque relatif de décès spécifiquement lié au cancer diminuait chez les patients de 71-80 ans et > 80 ans par rapport aux 2 autres groupes (< 60 ans, 61-70 ans) dans lesquels le risque était comparable. Dans une série de 2 694 patients issus de la base de données américaine ACS-NSQIP [TAMIRISA2016] (NP3), le taux de complications globales était comparable entre les patients de plus de 80 ans et les patients de moins de 80 ans. En revanche, lorsque la complication survenait, le patient de plus de 80 ans était à risque augmenté de décès du fait d'un échec plus fréquent du traitement de la complication.

Aucune étude n'a étudié spécifiquement les suites des pancréatectomies au-delà de 85 ans à l'exception d'une étude regroupant peu de patients et compilant chirurgie hépatique et pancréatique (NP3) [ITOH2016].

Dans une étude rétrospective (NP3) [COOPER2014] de 179 patients âgés de plus de 70 ans traités à visée curative pour cancer du pancréas résécable ou borderline, 85 % étaient en état de recevoir le traitement multimodal adapté en vue d'une pancréatectomie d'emblée ou secondairement. En revanche, dans une étude multicentrique rétrospective australienne (NP2) [NAGRIAL2014] comme dans la série française de l'AFC (NP2) [TURRINI2013A], les patients âgés ( $\geq 70$  ans) recevaient moins souvent une chimiothérapie adjuvante (29,8 % vs 51,5 % ;  $P < 0,0001$ ) après résection d'un cancer du pancréas. Les patients âgés n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante avaient un pronostic nettement moins bon (médiane de survie : 13 mois vs 22 mois chez les sujets âgés qui avaient reçu une chimiothérapie adjuvante ; HR 1,89 ; IC 95 % = 1,27–2,78,  $p = 0,002$ ). Par ailleurs, une diminution des taux de résection chirurgicale avec l'âge indépendamment des comorbidités du patient était rapportée dans une étude (NP2) [RIALL2009] ; chez les patients sans comorbidité, le taux des résections passait de 40 % chez les patients de 66-70 ans, à 37 % chez les patients de 70-74 ans, 32 % chez les patients de 75-79 ans, 21 % chez les patients de 80-84 ans et seulement 7 % chez les patients de 85 ans et plus.

Chez les patients âgés un bilan d'opérabilité complet au travers d'une évaluation oncogériatrique est recommandé [WILDIERS2014] (NP2). Les avantages de l'évaluation oncogériatrique comprennent : l'identification de conditions (dépression, dénutrition) traitables qui - non traitées - diminuent la tolérance au traitement, l'évaluation des réserves fonctionnelles individuelles et de l'espérance de vie du patient qui vont prédire la tolérance au traitement et conditionner son éligibilité à la chirurgie  $\pm$  chimiothérapie [HOPPE2013, LEE2006, BALDUCCI2000]. Cette évaluation permet d'évaluer la balance bénéfico-risque en fonction de 3 grades :

- patients fonctionnellement autonomes et sans comorbidité, qui sont candidats à toute forme de traitement du cancer,
- patients fragiles (dépendance pour une ou plus activité du quotidien, 3 ou plus comorbidités, un ou plus syndrome gériatrique), candidats uniquement à un traitement palliatif,
- patients intermédiaires, qui peuvent bénéficier d'adaptation de traitement (par ex. réduction de dose initiale de chimiothérapie) ou de préparation spécifique à la chirurgie.

L'utilisation de scores de fragilité peut aider à l'identification des patients âgés à risque avec toutefois une grande variabilité entre les scores en termes de valeur prédictive sur les risques de mortalité toute cause à 7 ans, d'incidents cardiovasculaires et de cancer [AGUAYO2018]. Dans une étude prospective multicentrique chez 1 674 patients, le questionnaire G8 apparaissait comme un des outils les plus performants dans l'évaluation gériatrique [SOUBEYRAN2014] (NP3). Il a également été rapporté des scores de tolérance à la chimiothérapie [HURRIA2016] ou du risque de décès précoce sous chimiothérapie [SOUBEYRAN2012], qui peuvent aider à la prise de décision chez le sujet âgé.

Concernant le traitement périopératoire, il n'y a pas de données spécifiques à la faisabilité du folfirinox chez le sujet âgé.

## 2. Le sexe masculin

Dans l'analyse rétrospective d'une base de données prospective ayant colligé 1 976 patients opérés de DPC ou pancréatectomie totale ( $n = 100$ ), dont 1 621 pour tumeur péri-ampullaire (NP2) [VENKAT2011] les facteurs prédictifs de mortalité à 90 jours étaient l'âge, le sexe masculin, le taux d'albumine sérique, la taille tumorale, la réalisation d'une pancréatectomie totale et un indice de Charlson élevé.

Dans une analyse sur 22 086 patients issus de la base de données américaine ACS-NSQIP (NP2) [MAZMUDAR2017], le sexe masculin (49 %) était associé en per-opératoire à plus de transfusions (OR = 1,23) et une durée opératoire > 6 heures plus fréquente (OR = 1,76) et en postopératoire à plus d'infections du site opératoire, qu'elles soient superficielles (OR = 1,15) ou profondes (OR = 1,18) et à plus d'hospitalisations prolongées (> 11 jours ; OR = 1,17).

### 3. Le syndrome de vulnérabilité ou fragilité

L'évaluation du risque chez le sujet âgé doit donc comporter une évaluation oncogériatrique (NP3) [DALE2014] et tenir compte de l'âge physiologique, des comorbidités et de l'espérance de vie estimée. Plusieurs scores sont ainsi disponibles pour évaluer le risque opératoire des patients âgés, tels que l'index de comorbidité de Charlson (NP2) [CHARLSON1987] ou le score G8 (NP2) [BELLERA2012]. Dans une étude prospective (NP3) [DALE2014], 76 patients d'un âge moyen de 67 ans (79 % de plus de 60 ans) avaient une évaluation gériatrique avant DPC, selon le modèle de Fried, le VES-13 (Vulnerable Elders Survey) et le SPPB (Short Physical Performance Battery). Cette évaluation gériatrique montrait un niveau de vulnérabilité significatif non identifié avant évaluation : épuisement rapporté par le patient (Fried) chez 37 %, SPPB < 10 chez 28,5 % et VES-13 > 3 chez 15 %. En analyse multivariée, l'épuisement selon Fried était prédictif de complications majeures (OR = 4,06 ;  $p = 0,01$ ), de séjour prolongé ( $\beta = 0,27$  ;  $p = 0,02$ ), et d'admission en unité de soins intensifs (OR = 4,30 ;  $p = 0,01$ ).

L'indice de fragilité modifié (IFm) est basé sur 11 variables : diabète, statut fonctionnel (non autonome), maladie pulmonaire obstructive chronique ou pneumonie, insuffisance cardiaque congestive, antécédents d'infarctus du myocarde, hypertension nécessitant des médicaments, maladie vasculaire périphérique ou douleur au repos, antécédents d'accident ischémique transitoire ou accident vasculaire cérébral, antécédents d'AVC avec déficit neurologique ou déficit sensoriel, intervention coronarienne percutanée antérieure et chirurgie coronarienne antérieure ou antécédents d'angine de poitrine. Dans une série de 9 986 patients opérés de DPC et issus de la base de données américaine NSQIP (NP2) [MOGAL2017], l'augmentation de l'IFm était significativement associée à la morbidité ( $p < 0,001$ ) et la mortalité à 30 jours ( $p < 0,001$ ). En analyse multivariée, un IFm élevé (> 0,27) était un facteur prédictif indépendant de morbidité (OR = 1,544 ; IC 95 % = 1,289–1,850 ;  $p < 0,0001$ ) et de mortalité à 30 jours (OR = 1,536 ; IC 95 % = 1,049–2,248 ;  $p = 0,027$ ).

Dans une autre étude de la NSQIP (NP2) [AUGUSTIN2016] ayant inclus 13 020 patients (8 729 DPC et 4 291 pancréatectomie gauche), les patients avec « syndrome de fragilité » étaient plus âgés et plus souvent de sexe masculin ; ils avaient un IMC plus élevé, une albuminémie sérique inférieure et une perte pondérale plus importante que les patients « non fragiles » ( $p \leq 0,05$ ). Chaque point d'augmentation de l'IFm était associé à un risque significativement augmenté de complications de grade IV (2-6 fois plus) et de mortalité (2-10 fois plus).

L'intérêt d'une évaluation par questionnaires de qualité de vie de type ESAS (Edmonton Symptom Assessment System), EORTC QLQ-C30 et QLQ-PAN26 a été rapporté dans ce contexte. Chez 66 patients opérés d'adénocarcinome pancréatique (NP3) [BAEKELANDT2016], les fonctions cognitives étaient le seul facteur indépendant de survie en analyse multivariée (hazard ratio = 0,35 ; IC 95 % = 0,13–0,93) ; les médianes de survie étaient respectivement de 21 mois vs 10 mois selon que les fonctions cognitives étaient élevées ou basses. Une autre étude rapportait une amélioration de la survie en cas d'amélioration des fonctions cognitives (NP3) [BRAUN2013].

Dans une série de 1 038 patients opérés de pancréatectomie gauche issus de la base de données NSQIP (NP2) [KONSTANTINIDIS2017], chez les patients dont l'IFm était > 0, l'approche cœlioscopique était associée à moins de complications de grade IV (2,4 % vs 8 % après laparotomie vs 11,5 % en cas de cœlio-conversion ;  $p = 0,007$ ) et à une mortalité plus faible à 30 jours (0 vs 2 vs 6 % ;  $p = 0,009$ ).

### 4. Altération de l'état général avant chirurgie d'emblée ou pendant le traitement d'induction (échec de stratégie thérapeutique)

Dans une série monocentrique rétrospective de 335 patients (NP2) [TAS2013], l'indice d'état général (ou « performance status », PS) de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) prédisait la survie pour tous les stades de cancer du pancréas. Chez les patients porteurs d'un cancer du pancréas anatomiquement résecable (stades TNM I et II), la survie médiane était significativement plus courte en cas de PS  $\geq 2$  (vs PS = 0 et 1 ;  $p = 0,015$ ). Chez les patients présentant un PS 2-4, une perte de poids sévère (> 10 %) était associée à une survie globale significativement plus courte ( $p = 0,007$ ), au même titre qu'un diamètre tumoral important (> 3 cm ;  $p = 0,046$ ) ou une maladie métastatique ( $p < 0,001$ ).

En dehors d'une progression tumorale, un patient dont l'état général reste altéré ou s'altère après traitement néoadjuvant en raison de comorbidités médicales évolutives et/ou de la toxicité du traitement est un mauvais candidat au traitement chirurgical ; en effet, le déclin en performance a été associé à un mauvais résultat de la chirurgie (NP3) [FATHI2015]. Une étude rétrospective (NP3) [MIURA2015] rapporte les résultats de la chirurgie pancréatique pour cancer résécable ou borderline traité par chimiothérapie première chez des patients âgés ( $\geq 75$  ans,  $n = 36$ ) comparés à des patients plus jeunes ( $n = 210$ ). Les patients âgés avaient plus de comorbidités (index de Charlson CCI = 6 vs 4,  $p < 0,01$ ). La stratégie complète (chimiothérapie suivie de chirurgie) était possible chez 73 % des patients jeunes vs 67 % des plus âgés (NS). En analyse multivariée, les échecs de stratégie complète étaient liés au caractère borderline de la tumeur (OR = 0,25 ; IC 95 % = 0,12–0,49 ;  $p < 0,001$ ), à un niveau de CA19-9 préopératoire (post-traitement)  $> 35$  (OR = 0,20 ; IC 95 % = 0,07–0,52 ;  $p = 0,001$ ) et un CCI  $\geq 6$  (OR = 0,40 ; IC 95 % = 0,21–0,77 ;  $p = 0,006$ ) mais pas à l'âge. Chez les patients âgés non réséqués, la survie globale médiane était comparable chez les patients avec comorbidités médicales évolutives et les patients ayant développé des métastases. Ce travail montrait l'impact du "performance status" sur la stratégie et la réponse au traitement néoadjuvant.

### 5. Le score ASA et les autres scores préopératoires

Il existe plusieurs outils ou scores d'évaluation du risque de mortalité (American Society of Anesthesiology = ASA, Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity = POSSUM, Score of Charlson, systolic blood pressure, oxygenation, age and respiratory rate = SOAR et National Surgical Quality Improvement Program = NSQIP).

Dans la série multicentrique française de l'Association française de chirurgie (AFC) (NP2) [SAUVANET2015], les facteurs indépendants de complications sévères (Clavien III et IV) étaient le score ASA 3-4 vs ASA 1-2 (OR = 1,8 ; IC 95 % = 1,09-2,97), le sexe masculin (OR = 1,6 ; vs ASA 1-2 1,06-2,41), un taux de bilirubine sérique  $\geq 300$   $\mu\text{mol/L}$  (OR = 1,61 ; IC 95 % = 1,04-2,5) et une clairance de créatinine  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (OR = 1,63 ; IC 95 % = 1,05-2,63). En analyse univariée, il y avait une tendance à une mortalité plus élevée en cas de score ASA 3-4 (6,6 % vs 3,4 % chez les patients ASA 1-2 ;  $p = 0,058$ ).

Dans une étude rétrospective (NP3) [CASADEI2006] de 88 patients opérés de pancréatectomie majeure, parmi les patients âgés de 70 ans ou plus ( $n = 35$ ), le taux de morbidité était significativement plus élevé chez les patients ASA 3 que chez les patients ASA 1-2, chez qui une DPC ou une pancréatectomie totale avait été réalisée.

Parmi 16 116 patients opérés de résection pancréatique (tous diagnostics confondus) et colligés dans une base de données nationale américaine (Nationwide Inpatient Sample), le score SOAR ("Surgical Outcomes Analysis and Research" pancreatectomy score) était calculé sur la base du score de Charlson, de l'âge, du sexe, du diagnostic (pathologie bénigne vs maligne), du type de pancréatectomie envisagé et du volume d'activité du centre en chirurgie pancréatique (NP2) [RAGULINCOYNE2012]. Trois seuils ont été identifiés permettant de stratifier la mortalité hospitalière, chiffrée à 1 % pour un score 0-9, 5 % pour un score 10-17 et 14 % pour un score 18-28.

D'autres scores ont été proposés pour estimer les capacités physiologiques et le stress chirurgical, tels que le E-PASS (Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress) prenant en compte l'âge, la présence ou non de maladie cardiaque ou pulmonaire sévère, d'un diabète, le score ASA ou l'index de performance. Dans une étude (NP3) [HASHIMOTO2010] chez 69 patients opérés de DPC (42 % pour cancer pancréatique), le taux de complications croissait graduellement avec l'augmentation du score. Toutefois, dans une étude multicentrique (NP2) [VOLLMER2012] ayant évalué la pertinence de ces scores dans une population de 1 395 pancréatectomies majeures effectuées dans 15 centres, ces scores sous-estimaient régulièrement le risque de décès (218 décès). Les causes de décès à 30 jours étaient le plus souvent liées aux complications de la pancréatectomie, en particulier la fistule pancréatique (34 % et 15 %, respectivement) ; les causes médicales étaient responsables d'une minorité de décès.

### 6. Les comorbidités cardio-vasculaires et/ou pulmonaires

Dans une revue systématique (NP2) [FISHER2017] des facteurs prédictifs de ré-admission à 30 jours après résection pancréatique, une maladie cardiaque (OR = 1,37 ; IC 95 % = 1,12–1,67), une hypertension artérielle (OR = 1,44 ; IC 95 % = 1,09–1,91) et une transfusion per-opératoire (OR = 1,45 ; IC 95 % = 1,15–1,83) étaient des facteurs prédictifs faibles mais significatifs de réadmissions ; les complications postopératoires globales (OR = 2,22 ; IC 95 % : 1,55–3,18) ou sévères (OR = 2,84 ; IC 95 % : 1,65–4,89) étaient des facteurs prédictifs forts.

Dans une série rétrospective de 2 360 pancréatectomies effectuées dans 9 centres de haut volume (NP2) [VALERO2015], le taux des réadmissions était de 20 %. En analyse multivariée, les facteurs préopératoires prédictifs de ré-admission étaient un antécédent d'infarctus du myocarde (OR = 2,03), un score ASA  $\geq$  3 (OR = 1,34) et une démence (OR = 6,22).

Une étude rétrospective monocentrique (NP3) [ANSARI2016] a comparé les suites opératoires chez 78 patients  $\geq$  75 ans (dont 21 avec ADCP) à celles des patients plus jeunes (n = 478, dont 113 ADCP). Alors que les patients âgés avaient plus de comorbidités, notamment cardiovasculaires (24 % vs 12 %, p = 0,005), une hypertension (42 % vs 27 %, p = 0,005), un score ASA  $\geq$  III plus fréquent (45 % vs 26 %, p = 0,001) et un indice de masse corporelle plus faible, les suites opératoires étaient comparables dans les 2 groupes, y compris pour les complications cardiorespiratoires ou le risque de mortalité à 30 jours.

Dans une étude rétrospective (NP3) [CASADEI2006] de 88 patients, un antécédent de BPCO chez les patients âgés de 70 ans ou plus était associé à un taux de mortalité plus élevé (30 % vs 0 % ; p = 0,018).

Dans une étude rétrospective de 100 patients ayant eu une DPC ou pancréatectomie totale (NP2) [CHANDRABALAN2013], une évaluation préopératoire par test d'effort cardiaque et pulmonaire était associée - pour un seuil anaérobie  $< 10$  ml/kg/min- à la survenue plus fréquente d'une fistule pancréatique (ISGPS Grades A-C, 35 % vs 16 %, p = 0,028) ou d'un abcès abdominal Clavien-Dindo Grades III-V (22 % vs 8 %, p = 0,042) et à une durée de séjour prolongée (médiane : 20 vs 14 jours, p = 0,005).

## 7. La cirrhose

Dans une série rétrospective de 36 patients opérés de DPC pour cancer du pancréas (NP3) [GDOWSKI2017] avec réalisation d'une biopsie hépatique systématique, il existait des signes de cholestase avec obstruction biliaire chez 69 % et une fibrose F1 à F4 chez 64 % des patients (F2 ou plus chez 47 %). La présence ou pas d'une prothèse biliaire n'influait pas le degré de fibrose hépatique.

Dans une étude multicentrique rétrospective (NP3) [REGIMBEAU2015], des patients cirrhotiques opérés de DPC étaient appariés 1:2 avec des patients non cirrhotiques sur les données démographiques, chirurgicales et histologiques. Parmi 35 patients cirrhotiques, la cirrhose était découverte en per-opératoire chez 7 d'entre eux (20 %), d'origine éthylique le plus souvent (63 %) ; 24 (69 %) étaient Child A et aucun n'était Child C. Les patients cirrhotiques Child A et les patients non cirrhotiques avaient respectivement : a) un taux global de complications de 79 % vs 43 % (p = 0,002) ; b) un taux de complications majeures (grade  $\geq$  III) de 33 % vs 21 % (p = 0,26) ; c) un taux de fistules pancréatiques de 13 % vs 9 % (p = 0,57) ; d) un taux de mortalité postopératoire de 4 % vs 5 % (p = 0,94). Tous les patients Child B présentaient des complications postopératoires (p < 0,001 par rapport au groupe contrôle) avec un taux de mortalité de 55 %. Les auteurs concluaient à une contre-indication de la DPC chez ces patients. Parmi les 6 patients qui avaient une hypertension portale (varices œsophagiennes chez 5, splénomégalie chez 1) et qui étaient classés Child A pour 4 d'entre eux, le taux de mortalité était de 50 % (100 % pour les patients Child-Pugh B et 25 % pour les patients Child-Pugh A). La survie n'était pas différente entre les patients cirrhotiques et les non-cirrhotiques.

Dans une série de 2 322 patients opérés de pancréatectomie gauche quelle que soit l'indication et colligés dans la base de données américaine ACS-NSQIP (NP2) [KELLY2011], le taux de mortalité à 30 jours était de 1,2 %. Les facteurs préopératoires associés au décès à 30 jours étaient la présence de varices œsophagiennes (OR = 15,43 ; IC 95 % = 3,41-69,90, p = 0,003), une maladie neurologique (OR = 4,10 ; IC 95 % = 1,48-11,33, p = 0,023), un statut de dépendance (OR = 5,42 ; IC 95 % = 1,87-15,72, p = 0,009), une perte pondérale récente (10 % du poids du corps en 6 mois) (OR = 2,53 ; IC 95 % = 1,02-6,24, p = 0,091), des phosphatases alcalines  $> 125$  U/L (OR = 2,81 ; IC 95 % = 1,23-6,40, p = 0,039) ou une urée  $> 40$  mg/dl (OR = 20,16 ; IC 95 % = 5,08-79,99, p < 0,001).

Dans une étude rétrospective monocentrique (NP2) [TEH2007], 772 patients cirrhotiques avaient une chirurgie digestive majeure (sus-mésocolique chez 372 dont 26 pancréatectomies), orthopédique ou cardiovasculaire. En analyse multivariée, les 3 facteurs indépendants de mortalité étaient l'âge, le score ASA et le MELD. Chaque augmentation d'un point du MELD était associée à une augmentation du risque de mortalité de 14 % dans les premiers 30 et 90 jours, de 15 % la première année et de 6 % les années suivantes. Ainsi, le risque de mortalité à 30 jours était de 10 % chez les patients qui avaient un MELD entre 8 et 11 et de 25 % chez les patients qui avaient un MELD entre 12 et 15 tous types de chirurgie confondus.

## 8. Etat nutritionnel (dénutrition, cachexie, sarcopénie)

Dans une série monocentrique rétrospective de 132 patients opérés de pancréatectomie gauche, dont 53 pour cancer pancréatique (NP3) [SIERZEGA2007], la malnutrition (i.e. indice de risque nutritionnel  $\leq 100$ ) était le seul facteur indépendant de fistule pancréatique.

Dans une base prospective monocentrique de 227 patients (NP2) [BACHMANN2008], l'incidence de la cachexie (perte pondérale involontaire  $> 10\%$  du poids de forme) au moment de la résection pancréatique était de 40,5 %. La cachexie était associée à un statut nutritionnel altéré (IMC 23 vs 24,  $p = 0,003$  ; perte pondérale 15 % vs 2 %,  $p = 0,001$ ), à un score ASA III-IV (70 % vs 52 %,  $p = 0,007$ ), et à des taux de protidémie et albuminémie diminués. Malgré une taille tumorale, un statut ganglionnaire et un taux de CA19-9 comparables à ceux des patients non cachectiques, le taux de résécabilité était significativement plus faible chez les patients cachectiques (49 % vs 78 %,  $p < 0,001$ ) du fait d'une maladie plus souvent métastatique. Il n'y avait pas de différence de morbi-mortalité postopératoire chez les patients réséqués mais la survie était altérée.

Dans une revue systématique (NP2) [LEVOLGER2015] de la sarcopénie chez les patients opérés de tumeurs malignes digestives, 1 seule étude sur 13 (NP2) [PENG2012A] s'intéressait au cancer du pancréas ( $n = 557$  patients dont 86 % de DPC et 14 % de SPG). Dans cette étude, la sarcopénie évaluée par la mesure de la surface du psoas était observée chez 25 % des patients et avait un impact sur la morbidité globale ou majeure et la mortalité à 90 jours uniquement chez les patients de sexe masculin (9,5 vs 3 %,  $p = 0,02$ ). En revanche, la sarcopénie altérait la survie à 3 ans dans les 2 sexes (20 % vs 39 % chez les hommes,  $p = 0,003$  ; 26 % vs 41 % chez les femmes,  $p = 0,03$ ). En analyse multivariée, après ajustement sur les facteurs histopronostiques (différenciation tumorale, marge, statut N), la sarcopénie restait un facteur indépendant de décès à 3 ans (HR = 1,63, IC 95 % = 1,28-2,07 ;  $p < 0,001$ ).

Dans une série de 89 patients porteurs d'un cancer du pancréas, dont 46 (52 %) étaient « sarcopéniques », tous traités par chimiothérapie et RTCT néoadjuvante (NP3) [COOPER2015], il était rapporté une aggravation du déficit de la masse musculaire pendant le traitement mais qui ne contre-indiquait pas la chirurgie. En analyse multivariée, il n'y avait pas d'effet de la sarcopénie sur la survie globale.

Dans une étude ayant inclus 640 patients opérés de chirurgie pancréatique, la sarcopénie était associée à un c-index de 0,7 pour la mortalité à 1 an (c-index : capacité discriminante ou probabilité que 2 patients pris au hasard soient « ordonnés » de la même manière sur les suites) (NP2) [BUETTNER2016].

Dans une série rétrospective monocentrique de 301 patients opérés de cancer du pancréas (NP2) [OKUMURA2017], les survies globale et sans récurrence des patients obèses sarcopéniques étaient significativement moins bonnes (SG : HR = 1,92 ; IC 95 % = 1,44-3,57,  $p < 0,001$  ; SSR : HR = 1,84 ; IC 95 % = 1,43-3,13,  $p < 0,001$ ). En analyse multivariée, un ratio graisse viscérale / graisse sous-cutanée élevé était un facteur indépendant de mortalité (HR = 1,58 ;  $p = 0,009$ ) et de récurrence (HR = 1,41 ;  $p = 0,026$ ), au même titre qu'un indice de masse musculaire faible, un CA19-9 élevé ou des métastases ganglionnaires.

Deux études ((NP2) [AIDA2014] [SILVESTRI2016]) ont montré l'effet bénéfique d'une immuno-nutrition préopératoire sur le taux de complications infectieuses, la sévérité des complications et la durée d'hospitalisation après DPC.

## 9. Obésité et pancréas gras

Une étude cas-témoin rétrospective (NP2) [ELNAKEEB2014] a comparé les suites opératoires des DPC chez des patients qui avaient un IMC  $< 25$  ( $n = 359$ ) ou  $> 25$  ( $n = 112$ ). Chez les patients en surpoids, les pertes sanguines étaient augmentées ( $p = 0,06$ ), et le temps opératoire plus long ( $p = 0,003$ ). Le taux de complications était plus élevé (33 % vs 17,3 % ;  $p = 0,001$ ) ainsi que la sévérité des complications ( $\geq$  IIIb : 14,3 % vs 5 %,  $p = 0,0001$ ), le taux de fistules pancréatiques (25 % vs 8,1 %, grade B-C : 20 % vs 4 % ;  $p = 0,0001$ ) et la mortalité (7 % vs 1 % ;  $p = 0,001$ ). La reprise d'une alimentation orale (6j (4-46) vs 5 j (4-56) ;  $p = 0,02$ ) était retardée et la durée de séjour prolongée (9 J (4-71) vs 8 J (4-70),  $p = 0,0001$ ).

Dans une série de 100 patients opérés de DPC (NP2) [GAUJOUX2010] pour cancer du pancréas chez 33 %, un IMC  $\geq 25\text{kg/m}^2$  (OR = 4,15 ; IC 95 % = 1,49-11,57,  $p = 0,007$ ), un pancréas gras (OR = 3,65 ; IC 95 % = 1,33-10,0,  $p = 0,01$ ) et l'absence de fibrose pancréatique (OR 3,73 ; IC 95 % = 1,01-13,75,  $p = 0,05$ ) étaient des facteurs indépendants de fistule pancréatique. En présence de ces 3 facteurs, le risque de fistule pancréatique était de 78 % et 81 % pour les fistules grades B ou C.

Dans une série rétrospective de 202 patients opérés de cancer du pancréas (NP2) [PECORELLI2016], les auteurs

ont mesuré la surface de la graisse viscérale et la surface totale des muscles abdominaux. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de mortalité les plus puissants étaient un ratio de surface graisse viscérale/muscles abdominaux > 3,2 (OR = 6,76 ; IC 95 % = 2,41- 18,99 ; p < 0,001), un score ASAIII (OR = 6,10 ; IC 95 % = 0,74- 13,58 ; p < 0,001) et un pancréas mou (OR = 4,25 ; IC 95 % = 1,42- 12,69 ; p = 0,010). La graisse viscérale était un facteur prédictif indépendant de fistule pancréatique (au seuil optimal de 167 cm<sup>2</sup>: OR = 4,05 ; p < 0,001), ainsi qu'un pancréas mou (OR = 4,76 ; IC 95 % = 2,14- 10,60 ; p < 0,001) et un canal de Wirsung fin ( $\leq$  3mm ; OR = 2,52 ; IC 95 % = 1,25- 5,07; p = 0,010).

Dans une série monocentrique rétrospective de 103 patients (NP3) [TRANCHART2012], une aire de graisse viscérale > 84 cm<sup>2</sup> était le seul facteur prédictif indépendant de FPP grade B ou C (OR = 8,16, p = 0,002) en analyse multivariée.

#### 10. Ictère sévère éventuellement compliqué d'angiocholite et/ou d'insuffisance rénale

Dans une série rétrospective multicentrique française (NP2) [SAUVANET2015] de 1 200 patients opérés de DPC pour cancer du pancréas, les facteurs de complications sévères (Clavien III-IV) indépendants étaient le sexe masculin (p = 0,025), un score ASA 3-4 (p = 0,022), un taux de bilirubine sérique  $\geq$  300  $\mu$ mol/L (p = 0,034) et une clairance de la créatinine < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (p = 0,013). Il n'y avait pas de facteur prédictif de mortalité. Les facteurs indépendants de moins bonne survie en analyse multivariée étaient un taux de bilirubine sérique  $\geq$  300  $\mu$ mol/L (p = 0,048), un centre de faible volume (p < 0,001), une résection veineuse (p = 0,014), un statut ganglionnaire N1 (p < 0,01) ou R1 (p < 0,001) et l'absence de traitement adjuvant (p < 0,001).

La présence d'une coagulopathie, d'une angiocholite, d'un sepsis et/ou d'une insuffisance rénale doit faire différer la DPC (NP2) [CLARKE2006].

Dans une série monocentrique rétrospective de 301 patients opérés de DPC (NP2) [ADAM2004], l'insuffisance rénale définie par une créatinine > 88  $\mu$ mol/L était un facteur indépendant de morbidité (OR = 2,7).

#### 11. Insuffisance rénale

Dans une étude à partir de la base de données américaine ACS NSQIP (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program) 2005-2011, (NP2) [NORMAN2014], parmi 18 533 patients opérés de résection pancréatique, 28 avaient une insuffisance rénale (créatininémie > 3 mg/dl dans les 24h avant la chirurgie et/ou patients dialysés dans les 2 semaines précédant la pancréatectomie). L'insuffisance rénale était associée à un âge plus avancé, plus de diabète, plus d'infarctus du myocarde dans les 6 mois préopératoires, d'hypertension nécessitant un traitement médicamenteux, d'utilisation de corticostéroïdes, d'épisodes de saignement, de cancer disséminé et de transfusion sanguine avant la chirurgie. En postopératoire, il n'y avait pas de différence chez ces patients en termes d'infection de paroi, de complication cardiovasculaire ou neurologique. En revanche, les patients avec insuffisance rénale avaient plus d'intubations non planifiées (OR 4,89, 95 % CI = 1,85-12,89), de saignement avec nécessité de transfusion (OR 3,12, 95 % CI = 1,37-14,21), de choc septique (OR 8,86, 95 % CI = 3,75-20,91), de ré-intervention, de décès à 30 jours (21,4 % versus 2,3 %, p < 0,001) et une durée de séjour plus longue (23 versus 12 jours, p < 0,001). En analyse multivariée, l'insuffisance rénale était le facteur prédictif de mortalité associé à l'OR le plus élevé (OR 6,13 (2,32-16,18)).

Dans une étude monocentrique rétrospective de 1 061 patients consécutifs opérés de résection pancréatique (NP3) [SQUIRES2014], 18 patients (1,7 %) avaient une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire eGFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) et 31 (2,9 %) avaient une créatininémie élevée > 1,8 mg/dl. Ces 2 groupes de patients avaient des taux plus élevés de morbidité globale et majeure et de défaillance respiratoire en analyse univariée. En analyse multivariée, les patients avec IR sévère avaient plus de complications globales (OR 5,5 ; 95 % CI = 1,3-25,5 ; p = 0,02) et de défaillance respiratoire (OR 6,1 ; 95 % CI = 1,8-20,5 ; p = 0,03) mais pas plus de complications majeures ; les patients avec créatininémie > 1,8 mg/dl étaient à risque augmenté de complication globale (OR 3,5 ; 95 % CI = 1,3-9,3 ; p = 0,01), complication majeure (OR 2,2 ; 95 % CI = 1,04-4,8 ; p = 0,04) et de défaillance respiratoire (OR 4,7 ; 95 % CI = 1,8-12,6 ; p = 0,002).

#### 9.4.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Les facteurs de risque de mortalité/morbidité sévère après duodéno pancréatectomie céphalique sont : l'âge (avec un seuil habituellement identifié entre 75 et 80 ans), le sexe masculin, le syndrome de vulnérabilité (qui peut être évalué par plusieurs scores), un *performance status*  $\geq$  2, le score ASA 3-4, une cirrhose, une dénutrition sévère (perte de poids  $\geq$  10 % du poids habituel, IMC < 21 kg/m<sup>2</sup> si > 70 ans ou < 18,5 sinon), une sarcopénie, l'obésité morbide, un ictère sévère et une insuffisance rénale sévère (NP3 ou NP4).

Ces facteurs de risque ont un effet délétère sur la survie globale par augmentation de la mortalité opératoire (NP3) et/ou par une diminution de la faisabilité de la chimiothérapie adjuvante. (NP4)

### 9.4.3. RECOMMANDATIONS

Il est recommandé d'effectuer une sélection plus stricte des patients avant duodéno pancréatectomie céphalique qu'avant pancréatectomie gauche, en raison de la plus forte mortalité-morbidité de la première intervention (Grade B).

L'âge seul n'est pas une contre-indication mais doit justifier d'une évaluation oncogériatrique si âge > 80 ans (ou > 75 ans avec un score G8 < 14/17) et d'un bilan d'opérabilité complet pour identifier les comorbidités aggravantes (cardiovasculaires, pulmonaires et rénales) et l'état fonctionnel et cognitif. (Grade B).

En cas de score ASA élevé (3), il est recommandé d'évaluer très précisément le rapport bénéfice-risque de l'intervention, surtout s'il s'agit d'une duodéno pancréatectomie céphalique (Grade C).

La DPC n'est pas recommandée en cas de cirrhose décompensée et/ou compliquée d'hypertension portale sévère (varices œsophagiennes, splénomégalie) (Grade C). La SPG n'est pas recommandée en cas de cirrhose décompensée (avis d'expert).

Du fait de l'absence de données dans la littérature, aucune recommandation concernant le risque (probablement plus élevé) de la SPG sur cirrhose non décompensée ne peut être émise.

En cas de survenue d'une altération de l'état général avant tout traitement ou pendant le traitement d'induction, il n'est pas recommandé de réaliser une pancréatectomie car elle est associée à un faible bénéfice en survie (Grade C).

## 9.5. Question 38 : Quelles sont les modalités techniques d'une DPC pour adénocarcinome ?

### 9.5.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### Place de la laparoscopie dans le bilan d'extension

Traité dans bilan d'extension.

#### Choix de la voie d'abord (laparotomie ou laparoscopie) pour la résection

Il y a un intérêt croissant pour l'abord mini-invasif pour les DPC. Toutefois l'essentiel des données de la littérature est limité à des séries monocentriques comparatives ou non, comportant de faibles effectifs d'adénocarcinome du pancréas.

Trois essais randomisés comparant DPC par voie coelioscopique à DPC par voie ouverte ont été publiés. L'essai de Palanivelu (NP2) [PALANIVELU2017] n'a inclus que 11 cancers du pancréas sur 64 malades opérés. L'essai de Poves (NP2) [POVES2018], ayant inclus 36 cancers du pancréas sur 61 opérés a rapporté un taux de conversion de 23 %, une réduction de la durée de séjour (médian = 13,5 vs 17 d ;  $p = 0,024$ ) et une réduction de la morbidité sévère (Clavien-Dindo grade 3 complications (5/32 vs 11/29 patients ;  $p = 0,04$ ) dans le bras laparoscopie. L'essai multicentrique hollandais LEOPARD2 a été interrompu prématurément en raison d'une surmortalité dans le bras laparoscopie. [DEROOIJ2018] (NP2)

Une base de données nationale américaine a fait l'objet de 4 publications successives ((NP3) [ADAM2015] [KUTLU2017] [NUSSBAUM2016] [SHARPE2015]). La série la plus complète et n'ayant inclus que des cancers du pancréas opérés de 2010 à 2012 (NUSSBAUM2016) a comparé 1 191 DPC mini-invasives (14,9 %) à 6 776 DPC par laparotomie (85,1 %). L'abord mini-invasif était plus souvent proposé en milieu universitaire (74,6 % vs 65,0 % ;  $p < 0,01$ ). Il n'y avait pas de différence en termes de taux de marge positive (20,4 vs 22,1 % ;  $p = 0,15$ ). Un nombre supérieur de ganglions était prélevé en cas de chirurgie mini-invasive (17,4 vs 16,5 ;  $p < 0,01$ ). Concernant les suites opératoires, il n'y avait pas de différence : taux de réadmissions à 30 jours (8,7 vs 9,5 % ;  $p = 0,42$ ), mortalité à 30 jours (2,7 vs 2,5 % ;  $p = 0,35$ ) ou à 90 jours (5,1 vs 4,7 % ;  $p = 0,22$ ). Toutefois en analyse multivariée, la chirurgie mini-invasive était associée à un risque significativement plus élevé de mortalité à court terme (hazard ratio (HR), 1,95 ;  $p < 0,01$ ). Il n'y avait pas d'impact de la voie d'abord sur le taux de chimiothérapie adjuvante. En postopératoire, 50 % des patients recevaient une chimiothérapie adjuvante, initiée après une médiane de 54 versus 55 jours postopératoires ( $p = 0,08$ ), respectivement.

Trois de ces publications ((NP3) [ADAM2015] [KUTLU2017] [NUSSBAUM2016]) rapportaient une augmentation de la mortalité dans les centres à faible volume d'activité, définis par des seuils variables selon les études (10 à 25 procédures par an). Dans un travail, la voie d'abord mini-invasive et un faible volume d'activité étaient des facteurs indépendants de mortalité opératoire (NP3) [NUSSBAUM2016].

L'équivalence des résultats sur la survie à long terme n'est pas démontrée.

#### Abord premier des vaisseaux

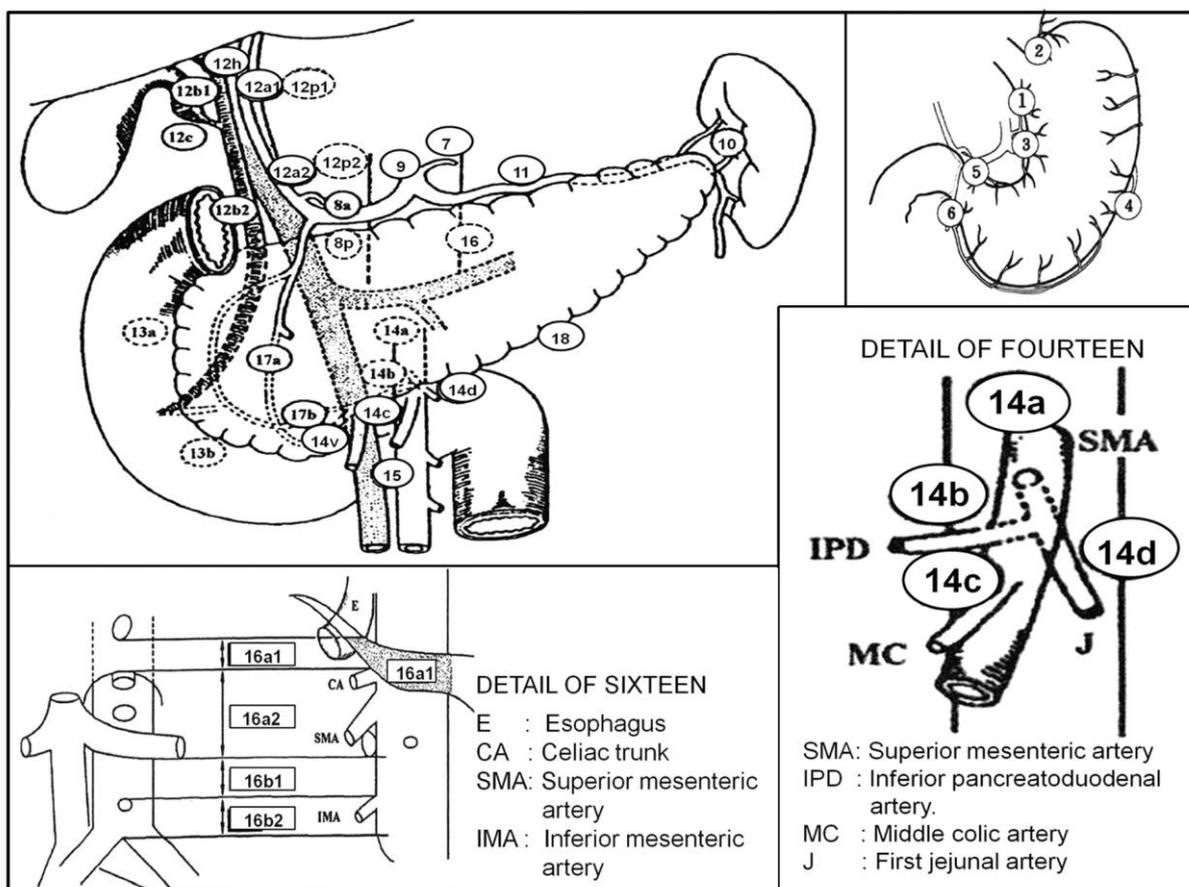
Cette variante technique est destinée à vérifier la résecabilité de la tumeur au contact des artères, en particulier après traitement d'induction pour une tumeur borderline ou localement avancée. Dans une revue de la littérature (NP4) [SANJAY2012], 6 abords premiers de l'artère mésentérique possibles ont été décrits. Les 2 principaux sont l'abord postérieur droit après décollement duodéno pancréatique et l'abord antérieur et inférieur après abaissement de l'angle de Treitz.

Une méta-analyse (NP2) [NEGOI2017] ayant inclus une étude randomisée contrôlée et 13 études comparatives totalisant 640 patients avec abord premier (toutes techniques confondues) versus 514 avec abord standard, a objectivé une réduction des pertes sanguines (différence moyenne : -345,34 [-477,09, -213,59],  $p < 0,01$ ) et des taux de transfusion (OR 0,15 (0,06-0,37) ;  $p < 0,01$ ), en dépit d'un taux de résection veineuse plus important. Cet abord augmentait le risque de diarrhée postopératoire (OR 1,91 (1,08-3,40) ;  $p = 0,03$ ). Il n'y avait pas de différence en termes de morbidité globale et majeure ou de mortalité hospitalière, ni en termes de résection R0, survie globale à 1, 2 et 3 ans. Le nombre de ganglions prélevés étaient non statistiquement différent entre les groupes. À distance le taux de récurrence locale était moindre après abord premier (OR 0,19 [0,08- 0,44] ;  $p = 0,0002$ ).

## Lymphadénectomie

L'extension du curage ganglionnaire a été proposée pour améliorer le contrôle locorégional de la maladie. Le curage standard comprend l'exérèse des ganglions 8a, p ; 12a, b, c ; 13a, b ; 14a, b, c ; 17a, b ; plus 5 et 6 en l'absence de conservation du pylore (NP4) [PEDRAZZOLI2015] (Figure 1), (NP4) [TOL2014]. Le curage étendu comprend, en plus de l'ablation des ganglions précédents, celle des ganglions 9 ; 14d ; 15 ; 16a2, b1 (NP4) [PEDRAZZOLI2015]. L'extension de la lymphadénectomie a été l'objet de 5 essais randomisés contrôlés, résumés dans plusieurs méta-analyses dont la plus complète (NP1) [DASARI2015A] a comparé 546 patients dont 276 lymphadénectomies étendues et 270 standards. La survie globale n'était pas améliorée par le curage étendu (hazard ratio (HR) = 0,88, 95 % CI = 0,75–1,03 ; P = 0,11), y compris en cas d'invasion ganglionnaire (HR 1,02, (0,78-1,33) ; p = 0,87). Le curage étendu était associé à une morbidité plus importante (risque relatif (RR) = 1,23 ; 95 % CI = 1,01–1,50 ; p = 0,004) mais la mortalité était équivalente. Dans un essai (NP2) [NIMURA2012], à 3 et 6 mois d'une DPC avec curage étendu, le risque de diarrhée (p < 0,01) et le pourcentage moyen de perte pondérale (8 % et -12 % ; p < 0,01) étaient significativement augmentés mais les différences étaient corrigées 12 mois après l'intervention.

Figure 1 : Figure avec ganglions numérotés – (NP4) [PEDRAZZOLI2015]



## Etendue de l'exérèse digestive : conservation du pylore

La conservation du pylore a été proposée pour améliorer le résultat fonctionnel de la DPC. Elle consiste à sectionner le premier duodénum en aval du pylore et ne comporte donc pas l'exérèse des relais ganglionnaires 5 et 6.

Dans une revue systématique de la Cochrane des 8 essais randomisés contrôlés comparant le Whipple classique au Whipple (n = 257) avec préservation pylorique (n = 255) (NP1) [HUTTNER2016], il n'y avait pas de différence de taux de résection R0 (OR = 0,92, 95 % CI = 0,39 - 2,15 ; p = 0,84) ni de survie globale (HR 0,84, 95 % CI = 0,61 - 1,16 ; p = 0,29) après un suivi variant de 36 à 60 mois selon les études. Il y avait une diminution significative de la durée opératoire (différence moyenne (DM) : -45,22 minutes, 95 % CI = -74,67 à -15,78 ; p = 0,003), des pertes sanguines (DM : -0,32 L, 95 % CI = -0,62 à -0,03 ; p = 0,03), et du recours à la transfusion

(DM : -0,47 culots globulaires transfusés, 95 % CI = -0,86 à -0,07 ; p = 0,02). En revanche, il y avait plus de gastroparésie (OR = 3,03, 95 % CI 1,05 à 8,70 ; p = 0,04) après conservation du pylore. Toutefois, dans un essai randomisé plus récent (NP2) [HACKERT2018], ayant inclus 95 patients ayant eu une conservation du pylore et 93 patients ayant eu une résection du pylore avec préservation gastrique, il n’y avait pas de différence concernant le taux de gastroparésie (OR = 1,534, 95 % CI = 0,788 – 2,987 ; p = 0,208).

### **Recoupe pancréatique**

La vérification de la tranche pancréatique par un examen histologique extemporané est proposée pour assurer la radicalité de l’exérèse, le pancréas pouvant être recoupé à la demande en cas d’examen extemporané positif. Ce temps de l’intervention a été évalué par 4 études.

Dans une méta-analyse (NP3) [BARRETO2017], les 4 études sont compilées (n = 2 385) en 3 groupes et les patients séparés en groupe 1 (n = 1 853 patients : R0 en extemporané confirmé sur le définitif), groupe 2 (n = 151 patients : R1 en extemporané rendu R0 en définitif après recoupe), groupe 3 (n = 381 patients : R1 en extemporané confirmé en définitif). Les patients du groupe 1 avaient une survie significativement meilleure comparée à celle du groupe 2 (HR = 0,68 ; 95 % CI = 0,53–0,87 ; p = 0,002) et du groupe 3 (HR = 0,72 ; 95 % CI = 0,64–0,80 ; p < 0,001). En revanche, il n’y avait pas de différence de survie entre les groupes 2 et 3 (p = 0,590). En conclusion, aucune recommandation ne peut être faite concernant l’examen histologique extemporané systématique de la tranche pancréatique.

### **Technique de reconstruction**

Aucune technique spécifique au cancer ne peut être recommandée pour le traitement de la tranche.

La prévention de la fistule, principale complication de l’intervention, est souhaitable pour minimiser la morbidité et faciliter l’accès au traitement adjuvant.

Dans une méta-analyse de la Cochrane ayant comparé les anastomoses pancréaticojéjunales (PJ) et pancréaticogastriques (PG) (NP1) [CHENG2017], 10 essais randomisés (non spécifiques au cancer) totalisant 1 629 patients ont été inclus. Il n’y avait pas de différence significative entre PJ et PG concernant le risque de fistule pancréatique (PJ 24,3 % ; PG 21,4 % ; RR 1,19 ; 95 % CI = 0,88 -1,62), de complication chirurgicale globale (46,5 % versus 44,5 % ; RR 1,03 ; 95 % CI = 0,90 - 1,18), de ré-intervention (11,6 % versus 10,3 % ; RR 1,18 ; 95 % CI = 0,86 - 1,61) ou le risque de mortalité (3,9 % versus 4,8 % ; RR 0,84 ; 95 % CI = 0,53 - 1,34).

L’intérêt de la mise en place d’un stent dans le canal pancréatique a été évalué dans 8 essais randomisés contrôlés totalisant 1 018 patients résumés dans une méta-analyse de Cochrane (NP1) [DONG2016]. Le stent ne diminuait pas le taux de fistule de façon significative mais réduisait la durée de séjour (DM : -3,68 ; 95 % CI = -6,5 à -0,84).

Une méta-analyse de 3 essais randomisés et 4 études contrôlées incluant 802 patients (NP1) [KLAIBER2015] n’a montré aucune différence significative concernant les différents résultats postopératoires immédiats entre un montage classique (anastomose pancréatico- et hépatico-jéjunale sur la même anse) et la confection d’une anse en Y dédiée à l’anastomose pancréaticojéjunale.

L’impact du type d’anastomose sur la survie en cas de cancer n’a pas été analysé dans la littérature.

### **Prévention des complications (fistule pancréatique, infection du site opératoire, hémorragie, fuite chyleuse)**

La DPC est une intervention dont la morbidité est élevée ce qui peut altérer le pronostic à distance, au minimum du fait du retard ou du nonaccès à la chimiothérapie adjuvante. Dans ce sens, la prévention des complications doit être une priorité pour le chirurgien. Dans une série rétrospective de 1 144 patients, la survenue d’une complication (hazard ratio (HR) 1,16 ; p = 0,023) et la non-administration d’un traitement adjuvant (HR 0,67 ; p < 0,001) étaient des facteurs indépendants de survie en analyse multivariée (NP3) [WU2014A]. Dans une autre série rétrospective de 616 patients, la survenue d’une complication sévère Clavien Dindo 3-4 (hazard ratio (HR) 1,37 ; p = 0,041) et la non-administration d’un traitement adjuvant (HR 1,86 ; p < 0,001) étaient des facteurs indépendants de mortalité à long terme en analyse multivariée (NP3) [SANDINI2018]. En cas de complications, la chimiothérapie adjuvante reste une priorité et peut être débutée jusqu’à 12 semaines après l’intervention [VALLE2014] (NP2), voire plus tard [MIRKIN2016] (NP2), pourvu qu’elle soit complète afin d’améliorer la survie (NP2) [VALLE2014] [MIRKIN2016].

Les principales complications chirurgicales susceptibles d’affecter l’accès à la chimiothérapie sont la fistule pancréatique et les hémorragies.

Dans une méta-analyse (NP1) [WANG2017A] résumant 12 essais randomisés contrôlés totalisant 1 902 patients, l'octréotide diminuait de façon significative le taux de fistule pancréatique après résection pancréatique (RR = 0,75 ; 95 % CI = 0,57-0,98 ; p = 0,04). Globalement, il n'y avait pas de bénéfice de l'octréotide concernant le risque de mortalité opératoire. Toutefois chez les patients à haut risque de fistule (Wirsung fin, pancréas mou), l'octréotide permettait une diminution du taux de complications (RR = 0,61 ; 95 % CI = 0,46-0,82 ; p = 0,0009).

L'absence de drainage après DPC a été proposée pour réduire de fistule pancréatique et d'infection du site opératoire. Dans une méta-analyse ayant inclus 711 patients issus de 3 RCTs (NP1) [HUTTNER2017], la mortalité à 30 jours, le taux de complications globales, le taux de fistule pancréatique cliniquement significative, le taux d'abcès de paroi et les durées d'hospitalisation n'étaient pas significativement différents entre les groupes. Ces résultats autorisent à ne pas drainer systématiquement lorsque le risque de fistule pancréatique est estimé faible (pancréas ferme, dilatation du canal de Wirsung).

#### - Les infections du site opératoire

La survenue d'une infection du site opératoire est favorisée par le drainage biliaire préopératoire (le plus souvent endoscopique) (NP2) [VANDERGAAG2010].

Dans une méta-analyse (NP2) [SCHEUFELE2017] ayant résumé 25 études (22 études rétrospectives, 3 RCTs) totalisant 6 214 patients, le drainage biliaire préopératoire était associé à une augmentation des taux de complications globales (OR: 1,40 ; 95 % CI : 1,14–1,72 ; p = 0,002) et d'infections de parois (OR : 1,94 ; 95 % CI : 1,48–2,53 ; p < 0,00001), en comparaison à la chirurgie d'emblée. Il n'y avait pas de différence en termes de mortalité, taux de fistule pancréatique ou abcès profonds abdominaux.

Une étude tricentrique ayant inclus 1 623 patients (NP3) [FONG2016] a montré que la biliculture (prélèvement per-opératoire) était positive chez 99 % des patients ayant eu une prothèse biliaire versus 10 % des patients non stentés (p < 0,001). Le nombre médian de germes présents dans la bile était de 3 (2-4). La bile infectée était associée à un taux d'infections de paroi plus important (12 % vs 5 %, p = 0,05). L'analyse multivariée identifiait le drainage biliaire préopératoire comme le facteur prédictif indépendant le plus important d'abcès de paroi (OR : 2,5 ; 95 % CI = 1,58-3,88 ; p < 0,001). Les abcès de paroi étaient plurimicrobiens avec un nombre médian de germes de 3 (2-4) et une similitude entre les germes identifiés dans la biliculture et au sein de l'abcès de paroi. La résistance aux antibiotiques des différents germes identifiés variait d'un centre à l'autre. Dans une seule étude cas-témoin n'ayant inclus que des cancers (NP3) [SOURROUILLE2013], la prescription d'une antibiothérapie à plus large spectre que l'antibioprophylaxie standard était associée à un taux d'infection du site opératoire non différent de celui observé chez les patients non stentés.

Dans un essai randomisé contrôlé incluant 107 patients (NP2) [BRESSAN2017], l'utilisation d'un écarteur-protecteur de paroi chez les patients stentés diminuait significativement le risque d'infection de paroi (21 versus 44 %, p = 0,01).

Chez les patients drainés, il est recommandé de faire en routine un prélèvement per-opératoire de bile à visée bactériologique ainsi que d'administrer une antibiothérapie probabiliste selon l'écologie bactérienne du centre et secondairement adaptée à l'antibiogramme (cf. préparation à l'intervention : drainage biliaire préopératoire) (NP3).

#### - La fuite chyleuse

Les fuites chyleuses (chylopéritone, collection chyleuse) sont une conséquence du curage ganglionnaire. Aucune mesure préventive de cette complication n'a été évaluée dans la littérature.

#### - Le retard à la vidange gastrique ou gastroparésie

La survenue d'une gastroparésie était prévenue par l'administration systématique d'érythromycine intraveineuse dans un essai randomisé (NP2) [YEO1993].

### 9.5.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

La laparoscopie n'améliore pas les suites des DPC pour cancer (NP3) et son équivalence carcinologique n'est pas démontrée.

Un abord premier des vaisseaux diminue le risque de récurrence locale après DPC pour cancer en particulier si une résection vasculaire est nécessaire. (NP4)

Une lymphadénectomie étendue (aux ganglions latéro-aortiques et du bord gauche du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure) n'améliore pas les résultats carcinologiques de la DPC et augmente sa morbidité. (NP1)

La préservation du pylore ne compromet pas la radicalité de la DPC mais en accroît probablement la morbidité immédiate. (NP4)

L'octréotide diminue le taux de complication (fistule pancréatique) chez les patients à haut risque de fistule (Wirsung fin, pancréas mou). (NP1)

Il est possible de ne pas drainer systématiquement l'abdomen lorsque le risque de fistule pancréatique est estimé faible (pancréas ferme, dilatation du canal de Wirsung). (NP3)

### 9.5.3. RECOMMANDATIONS

La laparoscopie n'est pas recommandée pour la DPC en dehors de centres experts et d'essais prospectifs. (Grade B).

L'abord premier des vaisseaux est recommandé pour les tumeurs borderline, prétraitées ou non. (Grade B).

Une lymphadénectomie régionale est recommandée au cours de la DPC. Une lymphadénectomie élargie aux ganglions coelio-mésentériques gauches et lombo-aortiques n'est pas recommandée. (Grade A).

La préservation du pylore peut être proposée en alternative à la DPC avec gastrectomie distale. (Grade A).

L'examen histologique systématique de la tranche pancréatique n'est pas recommandé. (Grade C).

Aucun type d'anastomose (pancréatico-jéjunale ou pancréatico-gastrique) ne peut être recommandé pour diminuer le risque de fistule pancréatique. (Grade A).

Un prélèvement systématique de la bile à visée bactériologique est recommandé, en particulier en cas de prothèse, pour adapter l'antibiothérapie péri-opératoire. (Grade C).

La prescription d'un analogue de la somatostatine, débutée en per-opératoire, est recommandée chez les patients à haut risque de fistule (Wirsung fin, pancréas mou). (Grade A).

Aucune technique spécifique au cancer ne peut être recommandée pour le traitement de la tranche, en particulier concernant les modalités de l'anastomose pancréatico-digestive.

Après DPC, le drainage systématique est recommandé si le risque de fistule pancréatique est estimé élevé (pancréas mou, absence de dilatation du canal de Wirsung) (Grade C). L'absence de drainage est une option si le risque de fistule pancréatique est faible. (Grade C).

## 9.6. Question 39 : Quelles sont les modalités techniques d'une SPG pour adénocarcinome ?

### 9.6.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

La place de la laparoscopie dans le bilan d'extension est traitée dans le chapitre consacré au bilan d'extension.

#### 1. Choix de la voie d'abord (laparotomie ou laparoscopie) pour la résection

Il n'existe qu'un seul essai randomisé ayant comparé 51 PG par laparoscopie et 57 PG par voie ouverte (NP2) [DEROOIJ2018] mais n'ayant inclus que respectivement 13 et 10 adénocarcinomes pancréatiques. Le taux de conversion était de 8 %. Toutes indications confondues, la morbidité globale était équivalente dans les 2 bras mais le taux de gastroparésie grade B/C (6 % vs 20 % ;  $p = 0,04$ ) et le temps de récupération de l'autonomie (mobilité, contrôle de la douleur par antalgiques per os, ingesta > 50 % de la normale, absence de sepsis ; 4 j [IQR : 3–6] versus 6 j [IQR 5–8] étaient significativement réduits dans le bras laparoscopie.

On dispose d'une méta-analyse de 11 études cas-témoins ou de cohorte (aucune étude randomisée disponible), totalisant 1 506 patients opérés d'un cancer du pancréas par laparoscopie ( $n = 353$ ) ou par laparotomie ( $n = 1 153$ ) (NP2) [RIVIERE2016] ; elle a montré que la durée d'hospitalisation était significativement plus courte dans le groupe laparoscopie (-2,4 jours ; IC 95 % = 3,13-1,73) et qu'il n'y avait pas de différence en termes de mortalité à court ou à long terme, de morbidité sévère à 3 mois, de morbidité globale, de taux de fistules pancréatiques cliniquement significatives et de taux d'exérèses R1 (Tableau 15). Il n'y a pas de données sur la qualité de vie, le délai avant la reprise des activités et le taux de récurrences à 6 mois.

**Tableau 15 : Méta-analyse de 11 études cas-témoins ou de cohorte ; 1 506 patients opérés d'un adénocarcinome pancréatique par laparoscopie (coelio :  $n = 353$ ) ou par laparotomie (open :  $n = 1 153$ ) (NP2) [RIVIERE2016].**

	Coelio (%)	Open (%)	OR	IC95 %	p
Mortalité 3 mois	0,5 %	1 %	0,48	0,11-2,17	NS
Mortalité à long terme	-	-	0,96	0,82-1,12	NS
Morbidité sévère 3 mois	9 %	5 %	1,79	0,53-6,06	NS
Morbidité globale	32 %	33 %	0,95	0,54-1,66	NS
FPPO	8 %	7 %	1,19	0,47-3,02	NS
Exérèses R1	14 %	18 %	0,74	0,49-1,10	NS

FPPO : taux de fistules pancréatiques cliniquement significatives

En l'absence d'essai randomisé spécifique au cancer, la taille tumorale, l'expérience et la préférence du chirurgien sont de probables facteurs de biais de sélection (NP2) [RIVIERE2016].

En 2017, une étude multicentrique européenne cas-témoins incluait 1 212 patients qui avaient eu une pancréatectomie distale de 2007 à 2015, dont 356 par voie mini-invasive. Après appariement 1 :1 sur un score de propension (âge, IMC, sexe, score ASA, antécédent de chirurgie abdominale, traitement néo-adjuvant, année de la chirurgie, taille tumorale, envahissement d'un autre organe, localisation tumorale), ces patients étaient comparés à 340 patients opérés par voie ouverte. Dans le groupe « voie d'abord mini-invasive » : a) le taux de conversion était de 19 % ; b) les pertes sanguines (médiane = 200 mL (60–400) vs 300 mL (150–500),  $p < 0,001$ ) et la durée de séjour [8 (6–12) vs 9 (7–14) jours,  $p < 0,001$ ] étaient significativement réduites ; c) les taux de complications majeures (Clavien-Dindo grade  $\geq 3$ ) (18 % vs 21 %,  $p = 0,431$ ) et la mortalité à J90 (2 % vs 3 %,  $p = 0,99$ ) étaient comparables ; d) le taux de résections R0 était significativement plus élevé (67 % vs 58 %,  $p = 0,019$ ), bien que le taux de résections du fascia pré-rénal (31 % vs 60 %,  $p < 0,001$ ) et le nombre de ganglions [14 (8–22) vs 22 (14–31),  $p < 0,001$ ] fussent significativement plus faibles. Les survies médianes étaient comparables dans les 2 groupes : 28 mois (IC 95 % : 22–34) dans le groupe « voie d'abord mini-invasive » versus 31 mois (IC 95 % = 26–36 ;  $p = 0,929$ ) dans le groupe « voie ouverte » (NP2) [VANHILST2017].

Le risque de conversion en laparotomie doit être pris en compte lors de la sélection des patients car, dans une étude de cohorte colligeant 2 926 patients, la morbidité globale et la morbidité sévère étaient plus importantes après conversion (15 %) qu'après voie ouverte d'emblée (NP2) [NASSOUR2017].

## 2. Splénectomie

La splénectomie est justifiée par le risque d'extension tumorale directe et le risque d'extension ganglionnaire dans le hile splénique qui doivent être mis en balance avec le risque immuno-hématologique qu'elle induit ; par ailleurs, la conservation splénique sans conservation des vaisseaux induit un risque d'infarctus splénique (NP2) [ELABBASY2015].

Trois études ont analysé l'extension tumorale dans les ganglions du hile splénique. Dans la première portant sur 78 pièces spléno-pancréatectomies gauches pour adénocarcinome (NP4) [KANDA2011], le pourcentage de ganglions métastatiques au niveau du hile splénique était de 3 % (n = 2/78). Une étude pilote suivie d'une étude multicentrique ayant inclus 75 malades a rapporté un risque de 1,3 % de métastases ganglionnaires au niveau du hile splénique ; en revanche, en cas d'exérèse multiviscérale, ce taux était de 11 % (NP4) [KIM2013A]. Dans l'étude la plus récente (NP4) [COLLARD2019] ayant inclus 104 patients avec des ganglions du hile splénique analysables, la tumeur était N+ chez 58 (53 %) patients. Le nombre médian de ganglions présents dans le hile splénique était de  $2,0 \pm 3,0$  et aucun ganglion n'était détectable sur ce site chez 42 (40 %) patients. Aucun malade n'avait de ganglion tumoral dans le hile splénique. Un envahissement histologique du hile splénique ou de la rate était présent chez 9 (8 %) patients et était significativement associé à une localisation caudale ( $p = 0,001$ ), la taille tumorale ( $p = 0,005$ ) et un envahissement multiviscéral ( $p = 0,015$ ). Cet envahissement du hile splénique ou de la rate était diagnostiqué avec une précision de 90 % par la TDM.

En l'absence d'autres données, le traitement standard reste actuellement une spléno-pancréatectomie gauche (SPG).

## 3. Technique RAMPS versus standard

Pour obtenir une résection histologiquement complète (R0), Strasberg et coll. ((NP4) [STRASBERG2007] [MITCHEM2012]) ont décrit une modification de la technique standard basée sur un abord antérograde, une dissection complète des relais ganglionnaires N1 et un élargissement du plan de dissection postérieure au fascia pré-rénal gauche (radical anterograde modular pancreatosplenectomy : RAMPS), ce qui améliore la marge de résection rétropéritonéale. La lymphadénectomie régionale emporte les ganglions gastrospléniques et les nœuds lymphatiques depuis le bord gauche du tronc cœliaque à celui de l'artère mésentérique supérieure qui est mise à nu sur son hémi-circonférence gauche.

Deux études ont montré la faisabilité du RAMPS en cœlioscopie ((NP4) [LEE2014A] [KIM2017]).

Deux revues systématiques récentes ((NP2) [CAO2017] [ZHOU2017]) ont comparé le « RAMPS » à la technique standard. Une première revue systématique (NP2) [ZHOU2017], incluant 4 études, a comparé 105 « RAMPS » à 131 SPG standards. Le groupe « RAMPS » était associé à moins de pertes sanguines (différence moyenne pondérée : -195 ml, 95 % CI = -223 à -167), à un nombre plus important de ganglions prélevés (OR = 6,19 ; 95 % CI = 3,72-8,67 ;  $p < 0,001$ ) et à un taux plus élevé de résections R0 (OR = 2,46 ; 95 % CI = 1,13-5,35 ;  $p = 0,002$ ). Il n'y avait pas de différence concernant la durée opératoire, la morbidité globale, le taux de fistules pancréatiques et la survie globale à 5 ans. La seconde revue systématique (NP2) [CAO2017], incluant 6 études, a comparé 152 RAMPS à 226 SPG standards. Le groupe RAMPS était associé à un nombre plus important de ganglions prélevés (OR = 7,06 ; 95 % CI = 4,52-9,60 ;  $p < 0,01$ ), un taux plus important de résections élargies (OR = 3,30 ; 95 % CI = 1,00-10,93 ;  $p = 0,05$ ) et un taux plus élevé de résections R0 (OR = 2,19 ; 95 % CI = 1,16-4,13 ;  $p = 0,02$ ). Il n'y avait pas de différence concernant les pertes sanguines, la durée opératoire, la morbidité globale, le taux de fistules pancréatiques, la survie sans récurrence et la survie globale à 5 ans.

Ainsi, il n'y a à ce jour aucune donnée prospective prouvant la supériorité de la technique de résection selon la procédure « RAMPS » concernant les résultats oncologiques ; le bénéfice en termes de survie doit être évalué par une étude prospective randomisée portant sur un plus grand nombre de malades.

**Tableau 16 : Résumé des données de 2 revues systématiques comparant le « RAMPS » à la spléno pancréatectomie gauche standard (SPG) (NP2) [ZHOU2017, 4 études ; CAO2017, 6 études].**

RAMPS vs SPG	pertes sanguines (ml)	nN prélevés (OR ; p)	résections R0 (OR ; p)	résections élargies (OR ; p)	morbidity	Survies Globales 5 ans
ZHOU 105/131	-195	OR=6,19 p< 0,001	OR=2,46 p=002	-	NS	NS
CAO 152/226	NS	OR=7,06 p< 0,01	OR=2,19, p=0,02	OR=3,30, p=0,05	NS	NS*

\* survies globale et sans récurrence

#### 4. Fermeture de la tranche pancréatique

Aucune technique spécifique au cancer ne peut être recommandée pour le traitement de la tranche. Aucun travail n'a évalué l'impact de l'invasion tumorale de la tranche sur la survie. Un essai randomisé multicentrique allemand a démontré que la fermeture de la tranche pancréatique par agrafe mécanique ou par suture manuelle étaient associées à des taux de mortalité, morbidité et fistule pancréatique équivalents [DIENER2011] (NP1).

#### 5. Drainage abdominal

L'absence de drainage après pancréatectomie gauche a été proposée pour réduire les taux de fistules pancréatiques et d'infections du site opératoire. Dans un essai prospectif randomisé multicentrique ayant inclus 344 patients qui avaient eu une pancréatectomie gauche avec (n = 174) ou sans drainage du site opératoire (n = 170), il n'y avait pas de différence en termes de taux de complications de grade  $\geq 2$ , ni de taux de fistules pancréatiques cliniquement significatives ; en revanche, il y avait plus de collections liquidiennes dans le groupe sans drainage (9 % vs 22 % ; p = 0,0004) (NP1) [VANBUREN2017].

Ces résultats autorisent à ne pas drainer systématiquement après pancréatectomie gauche.

Dans une étude de registre portant sur 5 581 PG, dont 4 708 (84 %) ont reçu un drainage abdominal en fin d'intervention, le drainage a été retiré précocement (au plus tard à J3) chez 716 (15 %). Les taux globaux de décès+morbidity sévère et de fistule pancréatique cliniquement significative étaient respectivement de 19 % et 17 %. L'ablation précoce du drainage était associée à moins de complications que l'ablation tardive ou l'absence de drainage, y compris en analyse multivariée. Enfin, après appariement par score de propension, l'ablation précoce du drainage était associée à une réduction du risque de fistule pancréatique cliniquement significative (OR  $\frac{1}{4}$  0,35 ; IC 95 % = 0,17- 0,73) [SEYKORA2019] (NP3).

### 9.6.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Un abord laparoscopique réduit la morbidité de la pancréatectomie gauche pour adénocarcinome sans compromettre sa valeur carcinologique (NP3). Toutefois, les indications de la voie laparoscopique doivent être sélectionnées afin de limiter au maximum le risque de conversion. (NP4)

En l'état actuel des connaissances, la splénectomie doit être systématique. (NP4)

Il n'y a à ce jour aucune donnée prospective prouvant la supériorité de la technique de résection selon la procédure « RAMPS » concernant les résultats oncologiques, en particulier la survie à long terme.

La fermeture de la tranche pancréatique par suture ou agrafage ne modifie pas le risque de fistule pancréatique postopératoire (NP2).

L'absence de drainage après pancréatectomie gauche réduit les taux de fistules pancréatiques et d'infections du site opératoire (NP3). Si un drainage est utilisé, son ablation précoce (au plus tard à J3) réduit le risque de fistule pancréatique cliniquement significative (NP3).

### 9.6.3. RECOMMANDATIONS

Malgré l'absence de démonstration formelle de son équivalence oncologique, la laparoscopie peut être proposée en alternative à la laparotomie pour réaliser une spléno pancréatectomie gauche car la laparoscopie réduit la morbidité globale (Grade B).

La splénectomie est recommandée dans la pancréatectomie gauche pour adénocarcinome. (avis d'experts).

La technique de résection selon la procédure « RAMPS » peut être proposée en alternative à la spléno pancréatectomie gauche « standard » (avis d'experts).

Aucune technique spécifique au cancer ne peut être recommandée pour le traitement de la tranche pancréatique. (Grade B).

Après spléno pancréatectomie gauche, le drainage abdominal systématique n'est pas recommandé (Grade B). Si un drainage abdominal est utilisé, son retrait précoce (au plus tard J3) est recommandé en l'absence de fistule (Grade C).

## 9.7. Question 40 : Quelles sont les indications des résections vasculaires au cours d'une DPC et d'une SPG ?

### 9.7.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

L'analyse de la littérature porte sur tous les types de pancréatectomies, à l'exclusion des totalisations pour complications ; une introduction concernant la résecabilité des adénocarcinomes est indispensable avant d'aborder les résections veineuses et artérielles.

#### I. Introduction – résecabilité des adénocarcinomes pancréatiques (ADCP)

La sélection des malades candidats à une résection vasculaire est basée sur la probabilité d'obtenir une résection histologiquement complète (R0), car à la différence des résections R1, elles peuvent permettre une survie prolongée voire une guérison ((NP3) [WAGNER2004] [LIU2015], [STROBEL2017], [DELPERO2017], [GHANEH2017], [NEOPTOLEMOS2017], [DEMIR2018]). La présomption d'une atteinte vasculaire et de son étendue est basée sur une imagerie en coupes fines de qualité (cf. recommandations imagerie) qui sert de base anatomique à la classification des tumeurs de résecabilité « limite » (ie « borderline ») ou localement avancées. De nombreuses classifications ont été utilisées pour définir les ADCP dont l'extension concerne les axes vasculaires veineux et artériels ((NP3) [ABRAMS2009] [CALLERY2009]). La plus utilisée est celle du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) remise à jour en février 2017 (NP2) [NCCN2018] (voir Annexes 1 à 3). Le concept de tumeur « borderline » a évolué récemment ; outre la classification anatomique qui explique la probabilité d'une résection histologiquement incomplète (R1), le statut clinique du malade (état général, comorbidités, performance-statut, « syndrome de fragilité ») et le statut « biologique » de la maladie (taux de CA19-9 élevé<sup>23</sup>) doivent être pris en compte ((NP2) [KATZ2013A], [PETRELLI2017], [NCCN2018], [KHORANA2017], [ISAJI2018]).

Dans ce contexte, les patients présentant un haut risque de résection R1 et/ou dont le statut clinique et/ou « biologique » est défavorable sont aujourd'hui candidats à un traitement « d'induction » (NP3) [EVANS2015]<sup>24</sup>. Une étude nord-américaine avait montré que le bénéfice d'un traitement d'induction était significatif en cas d'atteinte veineuse « unilatérale » (Ishikawa II-III) (NP3) [CHUN2010]. Les recommandations 2017 du NCCN stipulent que : « la résection « immédiate » des tumeurs borderline n'est plus recommandée (contrairement aux recommandations établies en 2016), malgré l'absence d'essai randomisé (traitement d'induction versus chirurgie « immédiate ») et de définition du meilleur protocole thérapeutique à utiliser » (NP2) [NCCN2018]. Les recommandations récentes de l'ASCO vont dans le même sens [KHORANA2017] (NP2). Le but du traitement d'induction est de sélectionner les patients candidats à une résection secondaire potentiellement curative (cf. recommandations traitement néo-adjuvant). Une revue systématique publiée en 2017 a comparé les données histo-pathologiques des patients opérés « d'emblée » à celles des patients opérés après traitement « d'induction » : elle a montré une réduction significative du risque relatif de résection R1 (RR = 0,66) et d'autres facteurs histo-pronostiques (taille tumorale, métastases ganglionnaires, extension péri-nerveuse et embols lymphatiques) en cas de traitement « d'induction » (NP3) [SCHORN2017].

#### II. Résections veineuses

Les résections veineuses (RV) suivies de reconstruction de l'axe veineux mésentérico-portal réalisées au cours des résections pancréatiques pour ADCP peuvent permettre une résection « en bloc » histologiquement R0. Les duodéno-pancréatectomies (DPC) sont associées dans 25 % des cas à une RV (en France et en Europe, moins fréquemment aux Etats-Unis et plus fréquemment au Japon).

Les résections pancréatiques gauches sont associées à une RV dans des proportions qui varient de 5 % à 35 % ((NP4) [NAKAO2012], [OKABAYASHI2015], [RAMACCIATO2016], [ROSSO2013]), 12 % dans le rapport de l'Association française de chirurgie (NP3) [PAYE2015] (Tableau 16).

Les pancréatectomies totales sont associées dans plus de 50 % des cas à une RV (57 % dans le rapport de l'Associations française de chirurgie) (NP4) [DELPERO2015].

<sup>23</sup> Le Consensus international concernant la définition des tumeurs « borderline » recommande d'utiliser un taux seuil de CA 19-9 ≥ 500 unités/ml (NP3) [ISAJI2018].

<sup>24</sup> Il n'est pas toujours facile de distinguer un envahissement tumoral de l'axe veineux d'une réaction desmoplastique qui se traduira par une histologie négative de la veine réséquée ; cependant le bénéfice d'une stratégie néoadjuvante excède le risque d'une résection incomplète (NP2) [KHORANA2017].

**1) La décision de RV peut être programmée ou non programmée** en raison de la découverte per-opératoire d'une extension limitée à l'axe veineux. Les résections non programmées étaient associées à davantage de résections R1 dans une série rétrospective (NP4) [KIM2013].

**2) La localisation anatomique de l'ADCP et son extension ont un impact fondamental sur le siège et la longueur de la RV** (veine porte, carrefour veineux, veine mésentérique Supérieure ± une de ses branches afférentes (première veine jejunaire)) ((NP3) [ALEMI2016] [KATZ2008] [KATZ2012] [KOBAYASHI2018]). En cas de tumeur de l'isthme ou de la partie droite du corps pancréatique envahissant l'axe veineux, la DPC peut être étendue à gauche, la section pancréatique étant localisée à gauche de la ligne médiane, à l'origine de l'artère splénique et la résection veineuse réalisée « en bloc » (NP4) [STRASBERG2012A]. En cas de RV tronculaire au cours des pancréatectomies distales, les veines drainant le pancréas céphalique limitent la mobilisation de l'axe veineux, ce qui augmente la nécessité de recourir à un greffon interposé pour la reconstruction (NP4) [ROSSO2013].

**3) La longueur de la RV a un impact pronostique négatif** « per se » car elle témoigne de l'extension de la maladie : le seuil associé à un moins bon pronostic est > 2 cm (NP3) [KURIHARA2013] [DELPERO2015], ou > 3 cm (NP4) [KANEOKA2009]. En cas de cancer localement avancé et de RV complexe (thrombose veineuse avec hypertension portale), l'utilisation temporaire d'un shunt mésentérico-portal destiné à limiter le temps d'ischémie veineuse hépatique a été décrite (NP4) [BACHELIER2014].

**4) La technique de reconstruction dépend du type et de la longueur de la RV** ; il peut s'agir d'une résection latérale (suivie d'une suture directe ou d'une venoplastie par patch autologue) ou tronculaire (suivie de reconstruction par anastomose termino-terminale directe avec « growth factor » ou, en cas de résection « longue », par un greffon interposé, autologue veineux ou péritoneal (NP4) [DOKMAK2016], homologue cryopréservé (NP4) [YAMAMOTO2017], hétérologue (NP4) [KLEIVE2016] ou prothétique (NP4) [SONG2017], si la mobilisation du mésentère et l'abaissement du foie droit sont insuffisants pour compenser la longueur de la RV (NP4) [KIM2013B].

L'impact pronostique de la reconstruction a été rapporté dans une étude récente incluant 229 RV (NP4) [RAVIKUMAR2017] ; cette étude montre un bénéfice de survie médiane au profit des RV tronculaires suivies d'anastomose termino-terminale (plus souvent programmées). Dans cette étude, 129 malades ont eu une RV latérale suivie d'une suture directe (groupe 1 : 56 %), 64 malades ont eu une RV tronculaire suivie d'anastomose termino-terminale (groupe 2 : 28 %) et 36 malades ont eu une RV suivie d'une reconstruction par greffon interposé (groupe 3 : 16 %). La morbidité et la mortalité opératoires étaient comparables dans les 3 groupes. En revanche, les survies médianes étaient significativement différentes : groupe 2 : 27,6 mois vs groupe 1 : 18,8 mois vs groupe 3 : 13 mois.

En cas de résection du carrefour veineux, la section de la veine splénique expose aux risques : a) d'hypertension portale (HTP) segmentaire avec congestion gastrique ; b) de varices sur les sites anastomotiques gastro-jéjunals et pancréato-jéjunals et de varices œsophagiennes, responsables d'un risque hémorragique secondaire ; c) de splénomégalie et de thrombocytopénie, en cas de survie prolongée ((NP4) [STRASBERG2011] [ONO2015]). En cas de congestion gastrique, la réimplantation de la veine splénique est possible dans la veine mésentérique inférieure (VMI) (NP4) [FERREIRA2011] ou la veine rénale gauche ((NP4) [KATZ2012], [CHRISTIANS2013]). Cependant, la réimplantation est inutile si la résection préserve la veine gastrique gauche et/ou la veine mésentérique inférieure (NP4) [TANAKA2017].

**5) Une méta-analyse récente a montré que la technique de reconstruction avait un impact sur la perméabilité à long terme des reconstructions veineuses mais n'avait pas d'impact sur la survie (NP4) [SONG2017].** Cette méta-analyse de 14 études colligeait 257 RV avec greffons interposés vs 570 RV sans greffon) et montrait que lorsque la reconstruction veineuse utilisait un greffon interposé, la morbi-mortalité postopératoire et la survie à 1, 3 et 5 ans étaient comparables à celles observées avec les autres techniques de reconstruction mais le risque de thrombose de l'axe veineux était significativement plus élevé à partir de 6 mois (OR = 2,75 ; 95 % CI = 1,32–5,73 ; p = 0,007).

Cette méta-analyse confirmait les données de l'étude de Liao et coll. dans laquelle il n'y avait pas de différence de survie pour 65 RV pour ADCP reconstruites avec 29 greffons prothétiques vs 36 anastomoses termino-terminales ; les médianes de survie étaient respectivement de 11 vs 12 mois et les survies à 1 et 3 ans de 36 % et 4 % vs 36 % et 9 % respectivement (NP4) [LIAO2014].

La thrombose survenant dans la période postopératoire immédiate est très rare ; dans une étude multicentrique de 406 RV, seuls 7 patients avaient présenté une thrombose aiguë (1,7 %) (NP4) [RAMACCIATO2016].

Le Tableau 16 rapporte les résultats observés dans la littérature récente concernant la perméabilité des reconstructions veineuses ((NP4) [CHU2010], [KREPLINE2014], [LIAO2014], [FUJII2015]). Les taux actuariels de perméabilité à 1 an varient de 82 % à 93 % (NP4) [KASUMOVA2018]. Les thromboses tardives sont le témoin le plus souvent d'une récurrence (75 % dans un délai médian de 15 mois) ((NP4) [FUJII2015] [KANG2015]) ; elles s'accompagnent d'une ascite dans 75 % des cas (NP4) [GLEBOVA2015] et d'une HTP pour laquelle la mise en place d'un stent porte par voie radiologique peut permettre de traiter l'ascite et limiter le risque de décès par hémorragies récidivantes (NP4) [KANG2015]. Dans une étude de 173 RV, 3 facteurs, à l'exclusion des récurrences locorégionales, favorisaient le développement d'une thrombose secondaire : la chimiothérapie préopératoire (53 % vs 9 % ;  $p < 0,0001$ ), l'irradiation (35 % vs 2 % ;  $p < 0,0001$ ) et la durée opératoire ( $618 \pm 57$  vs  $424 \pm 20$  minutes ;  $p = 0,002$ ) (NP4) [GLEBOVA 2015]. Cependant, dans une autre étude récente, le traitement néoadjuvant n'avait pas d'impact sur le taux de perméabilité de la reconstruction veineuse et l'aspirine au long cours n'avait aucun effet préventif (NP4) [DUA2015]. Dans une série nord-américaine de 43 VR (2007-2013), tous les malades recevaient de l'aspirine ou une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et ce, quel que soit le procédé de reconstruction (Tableau 16).

Avec un suivi médian de 13 mois, le taux de perméabilité veineuse était de 91 % (4 malades, 2 sous HBPM et 2 sous aspirine, présentaient une thrombose dépistée dans un délai médian de 72 jours (16-238). (NP 3) [KREPLINE2014].

Il n'y a pas de recommandation concernant la prévention des thromboses par une anticoagulation de principe ou de l'aspirine au long cours : une revue systématique a comparé les données de 8 études utilisant une anticoagulation (groupe AC+ : aspirine, clopidogrel, héparine ou warfarine ;  $n = 266$ ) et 5 études n'utilisant aucune méthode « préventive » (groupe AC- :  $n = 95$ ). Dans le groupe AC+, la compliance au traitement était seulement de 50 % (!) et il y avait plus de greffons interposés (30 vs 2, Fisher's exact :  $p < 0,001$ ). La morbidité et la mortalité postopératoires étaient comparables dans les 2 groupes. Les taux de thromboses mésentérico-portales précoces n'étaient pas significativement différents (AC+ : 7 %, vs AC- : 3 %, Fisher's exact :  $p = 0,270$ ) et cet événement était associé à une mortalité élevée (8/20 ; 40 %) ; après exclusion des greffons interposés, les taux de thromboses mésentérico-portales précoces étaient les mêmes (1 % et 2 %) (NP4) [CHANDRASEGARAM2014].

**6) L'envahissement histologique de la veine réséquée (V+) est un témoin de l'agressivité tumorale ((NP4) [YAMADA2013], [TRANCAO2014], [SONG2017A], [LAPSHYN2016]).** (cf. recommandations –anatomopathologie). Le degré de l'interface tumeur/veine (ITV  $\leq$  ou  $> 180^\circ$ ) sur une TDM de qualité est prédictif de V+ et du grade de l'invasion ((NP4) [NAKAO2012] [TRANCAO2014]) (cf. recommandations – radiologie). Dans l'étude de NAKAO et coll. (297 RV – 174 V+, 66 %), le taux de V+ était de 51 % (42/82) en cas de contact veineux unilatéral (NAKAO PV-B), de 74 % (72/97) en cas de contact veineux bilatéral (NAKAO PV-C) et de 93 % (63/68) en cas de sténose complète (NAKAO PV-D) (NP4) [NAKAO2012]. Dans l'étude de TRAN CAO et coll. (98 RV), malgré un traitement d'induction chez près de 80 % des malades, le taux de V+ était de 69 % (64/93 évaluable, dont 42 invasions de la media ou l'intima) ; il était de 29 % en l'absence de contact tumeur/veine et respectivement de 65 % en cas d'ITV  $\leq 180^\circ$ , 80 % en cas d'ITV  $> 180^\circ$  et 89 % en cas d'occlusion veineuse (courbe ROC = 0,768) (NP4) [TRANCAO2014].

- La prévalence de V+ est estimée de façon variable en raison surtout de l'absence de protocole anatomopathologique standardisé et de résultats « manquants » en raison de la non-identification de la veine réséquée sur la pièce opératoire, par le chirurgien (a fortiori en cas de résection latérale) ; V+ varie de moins de 40 % (NP4) [MIERKE2016] à près de 80 % (NP4) [WANG2014] voire 100 % (NP4) [RAMACCIATO2009]. Dans une série japonaise de 160 RV, il y avait plus de V+ en cas de pancréatectomie gauche (55 RV dont 8 + le TC /160 PG) que de DPC (105 RV/160 DPC) : 53 % (29 V+ / 55) vs 31 % (33 V+ / 105) ( $p = 0,009$ ) (NP4) [OKABAYASHI2015]. Dans 2 méta-analyses récentes consacrées aux RV, 39 % (17 % à 78 %) (NP3) [GIOVINAZZO2016] et 42 % (NP3) [SONG2017A] des veines réséquées ne présentaient pas d'envahissement histologique.

- La valeur pronostique « per se » de V+ est discutée car les résultats divergent dans les études rétrospectives monocentriques. Dans 2 études rétrospectives monocentriques incluant plus de 100 malades, V+ n'avait pas d'impact pronostique négatif « per se » (NP4) [YEKEBAS2008 : 136 RV, RAVIKUMAR2017 : 229 RV]. Cependant, dans la majorité des études observationnelles, la survie était réduite en cas de V+ qui était un facteur prédictif négatif indépendant ((NP4) [KURIHARA2013], [YU2014], [WANG2014], [BELTRAME2015], [LAPSHYN2016],

[RAMACCIATO2016], [HOSHIMOTO2017], [MALLEO2017]), y compris après traitement néo-adjuvant (NP4) [WANG2011]. Dans une étude cas-témoin de RV appariés selon l'invasion veineuse (36 patients V+ vs 66 patients V-), la survie globale médiane (11,9 vs 16,1 mois ;  $p = 0,01$ ) et la survie sans progression (7,4 mois vs 10,9 mois) étaient significativement réduites en cas de V+ et il y avait plus d'évènements métastatiques (75 % vs 46 % ;  $p = 0,01$ ) (NP4) [MIERKE2016]. Dans une série rétrospective monocentrique de 90 RV tronculaires (dont 59 % avaient reçu un traitement néo-adjuvant) (NP4) [ROCH2016], V+ était observé chez 58 % des patients (52/90 dont 34/52 media ou intima) et réduisait la survie globale mais de façon non significative (14 vs 21 mois,  $p = 0,08$ ) et la survie sans récurrence de façon significative en raison surtout de récurrences locorégionales (11,3 vs 15,8 mois,  $p = 0,03$ ). Dans la méta-analyse publiée par SONG et coll. (2000-2016 – 18 études observationnelles – 5 242 pancréatectomies dont 2 199 RV (42 %), et un taux de V+ de 58 % pour 1 218 / 2 096 histologies évaluables) V+ avait un impact négatif significatif sur la survie (HR = 1,88 ; 95 % CI = 1,48-2,39 ;  $p < 0,001$ ) (NP3) [SONG2017A]. Dans cette méta-analyse, V+ était significativement associé aux tumeurs peu différenciées ( $p = 0,002$ ), N+ ( $p < 0,001$ ), avec invasion péri-nerveuse ( $p < 0,001$ ), aux résections R1 ( $p = 0,004$ ), et aux récurrences ( $p < 0,001$ ).

- La pénétrance de l'invasion tumorale (grades 1 : adventice, 2 : media, et 3 : intima, décrits par Nakao (NP4) [NAKAO2012] est souvent mal évaluée et son impact pronostique est discuté ((NP4) [NAKAO2012], [WANG2014], [ROCH2016], [HOSHIMOTO2017], [MALLEO2017]), y compris après traitement néo-adjuvant (NP4) [WANG2011]. Dans la série de ROCH et coll., la pénétrance de l'invasion tumorale n'avait pas d'impact significatif sur la survie globale ou sans récurrence (14,4 vs 15,5 vs 7,4 mois,  $p = 0,08$  et 11,2 vs 12,2 vs 5 mois,  $p = 0,59$ , respectivement), bien que les survies en cas de bourgeon intra-luminal soient très courtes (effectifs réduits) (NP4) [ROCH2016]. En revanche, dans l'étude de ADDEO et coll. V+ n'était pas associé à une réduction significative de la survie médiane globale (20 vs 27 mois ;  $p = 0,08$ ) mais l'invasion de l'intima était un facteur prédictif indépendant de la survie (HR = 2,25 ; 95 % CI = 1,16-4,34 ;  $p = 0,0001$ ) (NP4) [ADDEO2017].

- Enfin, en per-opératoire, il est difficile de distinguer V+ de la fibrose adventicielle secondaire à l'inflammation péri-tumorale, en particulier en cas de réponse à un traitement néo-adjuvant. Dans toutes les études, la survie des malades V- est comparable à celle des malades qui avaient une résection « standard » (NP4) [KASUMOVA2018]. Une étude comparative appariée sur de faibles échantillons a rapporté chez les malades qui avaient eu une RV et dont la veine était V-, une survie supérieure à celle des malades qui avaient eu une DPC standard : ce qui suggérerait le bénéfice d'une résection veineuse systématique en l'absence de tout contact veineux (NP3) [TURRINI2013]

## 7) Résultats des RV morbidité, mortalité et survies

### A. Études monocentriques comparatives

### B. Enquêtes nationales comparatives, études observationnelles

### C. Méta-analyses

A. De nombreuses études monocentriques comparatives ont rapporté une équivalence de résultats en termes de morbi-mortalité postopératoire et de survie après DPC avec ou sans RV réalisées en l'absence de traitement néo-adjuvant (ie. d'emblée ou « upfront ») (NP4) [BARRETO2016]. Ainsi, en 2014, l'International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) recommandait-il la RV « immédiate » (« upfront ») en cas de tumeur « borderline » ((NP3) [BOCKHORN2014], [KELLY2013]), malgré le bénéfice potentiel d'un traitement multimodal (NP3) [KATZ2009].

Concernant la survie, une étude japonaise monocentrique comparative (NP4) [YAMADA2013] incluant 375 malades dont 142 « classés borderline » et opérés « d'emblée » montrait qu'en cas de RV ( $n = 91$ ) :

a) le taux des résections R0 était plus faible (69 % vs 77 %) y compris en cas d'atteinte TDM unilatérale (Type B de Nakao) ; par ailleurs, le taux de N+ était plus élevé (80 % vs 65 %) et le pronostic moins bon que celui des malades dont la tumeur était « clairement » résécable (médiane de survie spécifique : 14,4 vs 24,4 mois et médiane de survie sans récurrence : 12 vs 16,5 mois ;  $p = 0,0038$ ). Les survies étaient d'ailleurs corrélées à la gravité de l'atteinte veineuse observée sur la TDM préopératoire (Types B, C ou D de Nakao : survies spécifiques médianes 26, 12 et 16 mois) ;

b) la chimiothérapie postopératoire avait un impact positif sur la survie spécifique quel que soit le type de l'atteinte veineuse (Type B : 26 vs 13 mois ; Type C : 27 vs 8,6 mois,  $p < 0,0001$  ; Type D : 20 vs 9,6 mois,  $p < 0,0052$ ), mais la compliance au traitement à 3 et 6 mois était plus faible (57 % et 45 % vs 73 % et 55 %).

B. Plusieurs enquêtes nationales comparatives ont rapporté des résultats divergents ; elles incluaient des RV réalisées, pour la grande majorité, en l'absence de traitement d'induction :

a) Une enquête réalisée au Royaume-Uni ("UK vascular resection for Pancreatic Cancer Study Group") a fait l'objet de 2 publications ((NP3) [RAVIKUMAR2014, ELBERM2015]) ; l'enquête colligeait 1 070 malades, dont 840 avaient une DPC standard et 230 une DPC+RV. Le retard à l'évacuation gastrique (11 % vs 5 % ;  $p = 0,0007$ ) et les taux de transfusions (32 % vs 22 % ;  $p = 0,002$ ) étaient significativement plus élevés dans le groupe DPC+RV, mais la mortalité hospitalière était comparable ; les survies étaient comparables (18 mois dans les 2 groupes) malgré un taux de résection R1 plus élevé en cas de DPC+RV (63 % vs 52 % ;  $p = 0,003$  ; 71 % en cas de veine histologiquement positive).

b) Trois enquêtes nord-américaines (« American College of Surgeons - National Surgical Quality Improvement Program Database ») (Tableau 22) ont rapporté des résultats divergents concernant la morbi-mortalité des RV dont la fréquence était plus faible que celle observée en Europe ((NP3) [CASTLEBERRY2012] [WORN2013] [BEANE2017]). La plus récente, publiée en 2017, a été réalisée sur une courte période de 14 mois auprès de 43 institutions (Pancreatectomy Demonstration Project) ; elle a colligé 1 414 DPC dont 1 162 standards (82 %), 194 DPC + RV (14 %) et 58 DPC avec résection artérielle (DPC + RA : 4 %). La morbidité globale et la mortalité opératoire étaient comparables dans les 3 groupes de malades (DPC standard : 44 % et 1,5 % ; DPC + RV : 47 % et 3,6 % ; DPC + A : 51 % et 3,6 % ; NS). Cependant, les résections veineuses étaient associées à une durée opératoire plus longue, un taux plus élevé de transfusions, plus d'accidents septiques, plus de thromboses veineuses profondes et un allongement de la durée d'hospitalisation (NP4) [BEANE2017].

c) Une étude observationnelle réalisée de 2001 à 2012 au Japon colligeait 937 DPC et comparait les résultats de 435 DPC+RV (46 %) à ceux de 502 DPC standards (54 %). La mortalité et la morbidité des DPC+RV étaient comparables à celles observées après DPC standard (respectivement : 2 % à 90 jours dans les 2 groupes et 21 % vs 19,5 %). Les survies globales étaient comparables (HR = 1,16 ;  $p = 0,20$ ) mais les survies médianes étaient significativement différentes (DPC+RV : 18,5 mois vs DPC standard : 25,8 mois ;  $p < 0,001$ ). La conclusion de cette enquête suggérait que la résection veineuse devait être réservée aux patients n'ayant pas de contact artériel sur l'imagerie préopératoire (survies médianes : 30 mois vs 18,6 mois) ; l'absence de chimiothérapie adjuvante était un facteur prédictif indépendant de la survie (médiane 13 mois ; HR = 3) (NP3) [MURAKAMI2015].

d) Une étude française réalisée sous l'égide de l'Association française de chirurgie a colligé 1399 résections (1 325 DPC et 74 DPT) réalisées de 2004 à 2009 dont 997 résections standards et 402 VR (29 %). La morbidité et la mortalité postopératoires étaient comparables, mais la survie était significativement réduite en cas de résection veineuse, y compris chez les malades RONO. Les RV étaient associées à des tumeurs plus volumineuses ( $p < 0,001$ ) et plus souvent peu différenciées ( $p = 0,004$ ) ; l'envahissement ganglionnaire ( $p = 0,042$ ) et les résections R1 étaient plus fréquents ( $p < 0,001$ ). La morbidité globale et la mortalité postopératoires (DPC+VR : 5 % vs 3 % ;  $p = 0,16$ ) étaient comparables. La survie médiane et la survie à 3 ans des DPC+VR était significativement réduite (21 mois et 31 % vs 29 mois et 44 %, respectivement ( $p = 0,0002$ )). L'analyse multivariée montrait qu'une RV était un facteur de mauvais pronostic (HR = 1,75 ; 95 % CI = 1,28-2,40 ;  $p = 0,0005$ ) ; en revanche, les RV après traitement néo-adjuvant avaient un meilleur pronostic (HR = 0,52 ; 95 % CI = 0,29-0,94 ;  $p = 0,031$ ). Dans le groupe DPC+RV, l'analyse multivariée montrait le rôle pronostique indépendant du ratio N+/N, quel que soit le cut-off ( $< 0,3$  :  $p = 0,093$  ;  $\geq 0,3$  :  $p = 0,0098$ ), d'une résection R1 ( $p = 0,010$ ), et d'une RV tronculaire ( $p = 0,016$ ). Enfin, la chimiothérapie adjuvante était un facteur prédictif indépendant de bon pronostic (HR = 0,55 ; 95 % CI = 0,35-0,85 ;  $p = 0,006$ ) (NP3) [DELPERO2015], comme précédemment rapporté dans l'étude de Yamada et coll. (NP4) [YAMADA2013].

C. Quatre méta-analyses ont été retenues pour la comparaison des résultats des résections veineuses à ceux observés après résection « standard » (NP3) [ZHOU2012], (NP3) [YU2014], (NP2) [GIOVINAZZO2016], (NP2) [BELL2017] (Tableau 23).

- La méta-analyse incluant le plus de malades a été publiée en 2016 (NP2) [GIOVINAZZO2016] (27 études – 9 005 patients dont 1 587 DPC+RV) ; elle concluait à un risque accru de mortalité postopératoire (« risk difference » (RD) = 0,01 ; 95 % CI = 0,00-0,03 ;  $p = 0,02$ ) et de résection R1/R2 (RD = 0,09 ; 95 % CI = 0,06-0,13 ;  $p < 0,001$ ) en cas de DPC+RV. Par ailleurs les survies à 1 an, 3 ans et 5 ans étaient significativement réduites (respectivement : HR = 1,23 ; 95 % CI = 1,07-1,43 ;  $p = 0,005$  ; HR = 1,48 ; 95 % CI = 1,14-1,91 ;  $p = 0,004$  et HR = 3,18 ; 95 % CI = 1,95-5,19 ;  $p < 0,001$ ). Les survies globales médianes étaient de 14,3 mois dans le groupe DPC+RV vs 19,5 mois dans le groupe DPC standard ( $p = 0,063$ ). Cette méta-analyse concluait au bénéfice d'un traitement néo-adjuvant en cas de RV programmée.

- La méta-analyse la plus récente, publiée en 2017 (NP2) [BELL2017] (16 études – 4 145 patients dont 1 207 DPC+RV) confirmait les données de la précédente concernant le risque accru de mortalité postopératoire (OR = 1,72 [1,02-2,92] ; p = 0,04) et de résection R1 (OR = 1,59 [1,35-1,86] p < 0,0001) mais aussi la réduction significative de la survie à 5 ans (HR = 0,20 [0,07-0,55] ; p = 0,020) dans le groupe RV. Les malades présentaient des tumeurs plus volumineuses (p = 0,030) et un taux d'invasion péri-nerveuse plus élevé (p = 0,009). Cette méta-analyse concluait que la résection veineuse « immédiate » (« upfront ») n'était pas une procédure coût/efficace et sur la nécessité de sélectionner les indications.

### Résections artérielles (RA)

L'envahissement de l'artère hépatique commune (AHC) ou de l'artère gastro-duodénale (AGD) à son origine, de l'artère mésentérique supérieure (AMS), ou du tronc coeliaque est considéré habituellement comme une contre-indication à la résection en raison de la morbi-mortalité opératoire et des mauvais résultats carcinologiques ((NP3) [REHDESS2012], [RAVIKUMAR2013], [BOCKHORN2014], [OUAISSI2014], [ALEMI2015]). Une étude japonaise incluant 279 ADCP dont 142 tumeurs classées « borderline » sur l'imagerie (91 PV+, 21 AHC+, et 30 AMS+), avait montré que ((en l'absence de traitement d'induction chez les malades qui avaient un envahissement histologique de l'AHC (n = 21) ou de l'AMS (n = 30)) étaient plus souvent N+ (résécables : 65 % ; PV+ : 80 % ; CHA+ : 86 % ; SMA+ : 93 % ; p < 0,001) et avaient moins de résections R0 (résécables : 105 R0 / 32 R1 (77 %) ; PV+ : 64 R0 / 27 R1 (69 %) ; CHA+ : 10 R0 / 11 R1 (48 %) ; SMA+ : 11 R0 / 19 R1 (37 %) ; p < 0,0001) (NP3) [YAMADA2013]. Les RA sont donc rarement indiquées et doivent être « programmées ». Elles sont souvent associées à une résection veineuse (NP3) [KASUMOVA2018]. Le rapport de l'Association française de chirurgie (2004-2009) avait montré qu'en France, le taux des RA au cours des pancréatectomies pour ADCP était de 2 % (37/1 670, 27 + RV) avec une morbidité de 54 %, une mortalité de 8 % et une survie à 3 ans de 8 % (médiane : 12,7 mois, médiane de survie sans récurrence de 7 mois). Dans une étude concernant les RV, issue de ce travail, une résection artérielle augmentait significativement la mortalité (RR = 2,09 ; 95 % CI= 0,99–4,38 ; p = 0,05) (NP4) [DELPERO2015].

Une méta-analyse publiée en 2011 retenait 26 études (366 RA versus 2 243 pancréatectomies sans RA ; concernant la résection de l'AMS, seules 5 études étaient retenues (toutes portant sur moins de 30 malades). Cette méta-analyse rapportait : a) un risque significativement accru de morbidité (médiane : 54 %) et de mortalité opératoire (médiane : 12 %) (OR = 5 ; 95 % CI = 2,69–9,45 ; p < 0,0001 ; I2 = 24 %) ; b) une réduction significative de la survie à 1 an, y compris après exclusion de la mortalité postopératoire (49 % ; OR = 0,49 ; 95 % CI = 0,31–0,78 ; p = 0,002 ; I2 = 35 %), à 3 ans (8 % ; OR = 0,39 ; 95 % CI = 0,17–0,86 ; p = 0,02 ; I2 = 49 %) , sans aucun survivant à 5 ans ; c) une mortalité opératoire significativement supérieure à celle des résections veineuses (OR = 8,87 ; 95 % CI = 3,40–23,13 ; p < 0,0001 ; I2 = 5 %) dont la survie à 1 an était significativement supérieure (OR = 0,50 ; 95 % CI = 0,31–0,82 ; p = 0,006 ; I2 = 40 %). Les RA restaient un mauvais facteur pronostique lorsque la mortalité était ajustée sur la taille tumorale, le caractère R1 de la résection et les résections veineuses synchrones. Dans cette méta-analyse, aucun patient n'avait reçu de traitement néo-adjuvant « moderne » (cf. recommandations traitement néo-adjuvant) (NP2) [MOLLBERG2011].

Depuis cette méta-analyse, plusieurs études monocentriques rétrospectives, incluant de faibles effectifs, ont rapporté les résultats de RA (essentiellement l'AH commune, plus rarement l'AMS) réalisées après traitement d'induction chez des malades sélectionnés ((NP4) [KATZ2012], [CHRISTIANS2014], [BACHELIER2018]).

Cependant, l'expérience du groupe d'Heidelberg montre une évolution des pratiques vers une attitude conservatrice des axes artériels majeurs, en particulier l'AMS :

- une étude publiée en 2016 (NP4) [HARTWIG2016] rapportait 65 RA réalisées chez 1 828 malades dont seulement 18 % avaient reçu un traitement d'induction (65/1 828 : 3,5 % ; 12 DPC, 8 résections gauches et 45 DPT ; p < 0,001). Dans cette étude, les scores ASA grade III–IV vs grade I–II étaient prédictifs de la mortalité hospitalière (OR = 2,65 ; 95 % CI = 1,34-5,52 ; p = 0,007). La RA n'était pas un facteur indépendant de mortalité "per se", mais l'étude multivariée des facteurs de mortalité hospitalière montrait que les DPT, dont la mortalité à 90 J était de 16 %, et les durées opératoires représentaient des facteurs confondants avec un risque relatif de décès élevé (DPT : OR = 2,37 ; 95 % CI= 1,22 – 4,7 ; p = 0,012 ; durées opératoires 300 min. - 419 min. vs < 300 min. : OR = 4,99 ; 95 % CI= 1,33 – 32,45 ; p = 0,038 ; durées opératoires ≥ 420 min. vs < 300 min. : OR = 11 ; 95 % CI = 3,2 - 70,4 ; p = 0,001).

- une étude publiée en 2017 par le même groupe recommandait une biopsie des gaines artérielles, et en cas de positivité, la non-réséction et un traitement palliatif (NP4) [HACKERT2017]. Cette étude portait sur une série consécutive de 15 malades ; chez les malades réséqués avec "conservation artérielle", le taux de résections R0 (1 mm) était de 40 %.

On peut distinguer 3 situations différentes et dans chacune d'elles la résection doit être programmée :

a) Variantes anatomiques de l'AH : AH « droite » naissant de l'AMS au cours d'une DPC programmée pour tumeur clairement résécable

- l'AH peut être « accessoire » : les données récentes de la littérature permettent d'envisager une embolisation et une résection « en bloc » en raison des shunts artériels intra-hépatiques (NP4) [ISHIKAWA2016] ; une revue systématique a montré la faisabilité et l'absence de morbi-mortalité de cette stratégie (NP4) [ELAMRANI2016]. Cette stratégie évite l'ouverture de l'interface tumeur/AH accessoire à laquelle expose la dissection réalisée pour la préserver (NP4) [TURRINI2010].

- l'AH peut être « foie total » (Michell type 9 : 1 %-5 %), ce qui nécessite une reconstruction quel qu'en soit le type (anastomose directe, plus souvent greffon veineux saphène « renversé » ((NP4) [KATZ2009], [KATZ2012], [CHRISTIANS2014], [BACHELLIER2014]) ou retournement de l'artère splénique (NP4) [HACKERT2014] pour assurer la vascularisation de l'arbre biliaire et de l'hépatico-jéjunostomie qui suit la DPC. L'artère doit être reconstruite avant de poursuivre la résection pancréatique.

b) DPC, résections de l'AH ou de l'AMS

La majorité des DPC avec RA rapportées dans la littérature concernent un court segment de l'AH commune ; en cas de résection de l'AMS, les survies à 5 ans restent anecdotiques.

c) Pancréatectomies distales avec résection du TC (PD+TC), pour ADCP du corps et de la queue avec envahissement du TC ou de l'origine de l'AH commune

Le procédé d'Appleby a été décrit initialement pour la résection des cancers gastriques envahissant la région coeliaque. Dans les années 70, Nimura et coll. ((NP4) [NIMURA1976, MAYUMI1997]) décrivaient le procédé pour les ADCP du corps et de la queue et montraient une amélioration de la survie par rapport aux PG standards. Dans les années 90, Hishinuma et coll. (NP4) [HISHINUMA2007] modifiaient la technique en conservant l'estomac (« Appleby modifié »).

Les principes de l'intervention sont : a) augmenter le résécabilité R0 ; b) assurer une clearance lymphatique autour du tronc coeliaque et de ses branches ; c) préserver une circulation collatérale à partir de l'AMS et des arcades pancréatico-duodénales (APD) pour le foie, la voie biliaire et l'estomac, pour éviter toute reconstruction artérielle.

L'intervention est contre-indiquée lorsque le TC est envahi à son origine sur l'aorte et en cas d'envahissement de l'origine de l'AGD ((NP4) [SPERTI2010] [OKADA2013]). Les PD+TC supposent donc, d'une part, une AGD libre de toute tumeur et perméable pour assurer une vascularisation à « contre-courant » du foie et des voies biliaires à partir de l'AMS et des APD ((NP4) [STRASBERG2012] (NP2) [NCCN2018]) et, d'autre part, le recours pour la majorité des auteurs à une embolisation de l'AH (ou mieux, des 3 branches du tronc coeliaque, l'embolisation de l'artère gastrique réduisant le risque de gastropathie ischémique (NP4) [NAKAMURA2016A] ; l'embolisation doit être réalisée 1 à 2 semaines avant la résection afin de favoriser la collatéralité hépatique et gastrique et partant, la conservation gastrique ((NP4) [EGOROV2013] [CESARETTI2016]). Ce procédé, qui évite toute reconstruction artérielle, reste discuté, certains auteurs préférant une reconstruction en cas de flux jugé insuffisant au cours d'un contrôle « doppler » per-opératoire ((NP4) [BAUMGARTNER2012] [MITTAL2015]). Enfin, l'embolisation est inutile en cas d'AH « foie total » naissant de l'AMS ((NP4) [EGOROV2013] [CESARETTI2016]).

- Plusieurs études monocentriques de faible effectif, essentiellement japonaises, publiées depuis 10 ans et rapportées dans une revue de la littérature récente, rapportaient des médianes survies de 10 à 26 mois et des taux de survie de 20 % à 5 ans (NP4) [KASUMOVA2018]. Une seule étude (nord-américaine) incluant 11 malades qui avaient tous reçu une radio-chimiothérapie préopératoire, a montré que malgré un taux de résections R0 de 90 % et une médiane de survie globale de 26 mois, la médiane de survie sans récurrence était seulement de 21 semaines. (NP4) [BAUMGARTNER2012]. Dans une série japonaise monocentrique incluant 80 PD+TC consécutives (1998-2015), le taux de morbidité Clavien ≥ III était de 41 % (n = 33) ; le taux de fistules pancréatiques était de 58 % (n = 47), et de gastropathies ischémiques était de 25 % (n = 20) ; l'embolisation de

l'artère hépatique était systématique (médiane : 7 jours avant la chirurgie : 1-16), et depuis 2007 l'embolisation de l'artère gastrique gauche était réalisée pour limiter le risque de gastropathie ischémique (dont le taux est resté inchangé). La mortalité postopératoire était de 5 % (n = 4). Les survies à 1, 3 et 5 ans étaient respectivement de 81 %, 57 %, et 33 % ; la médiane de survie était de 30,9 mois. Les survies étaient significativement plus longues chez les 12 malades qui avaient reçu un traitement « d'induction » (100 %, 90 %, et 79 % vs 78 %, 51,5 %, et 27 % chez les 68 malades opérés « d'emblée » ; p < 0,0001) (NP4) [NAKAMURA2016A].

- Une étude japonaise rétrospective incluant 50 malades a défini un score pronostique (NP4) [MIURA2014] à partir des facteurs pronostiques indépendants négatifs suivants : pertes sanguines peropératoires ( $\geq 940$  ml, HR = 25 ; p = 0,0003), thrombopénie préopératoire ( $< 150 \times 10^9/L$  ; HR = 7,4 ; p = 0,0043), taux de CRP ( $\geq 0,4$  mg/dL ; HR = 7 ; p = 0,0018), et taux de CA19-9 ( $\geq 300$  U/mL ; HR = 8 ; p = 0,0053), et à ces 3 facteurs biologiques préopératoires a été attribué 1 point. Le score total était prédictif de la survie : 26 patients avaient un score de 0 et les survies « spécifiques » à 1 et 5 ans étaient respectivement de 96 % et 49 % et la médiane de 50,6 mois ; 15 patients avaient un score de 1 et la survie à 1 an était de 87 % (5 ans : NA) et la médiane de 22,3 mois. Les patients dont le score était de 2 ou 3 avaient une survie à 1 an et 5 ans de 33 % et 0 %, et une médiane de survie de 7,7 mois (NP4) [MIURA2014].

- Une étude cas-témoins nord-américaine monocentrique (Johns Hopkins Hospital) (2004 – 2016) comparait les données de 17 malades (dont 11 opérés en 2014 et 2015, 9/11 après traitement d'induction) à celles de 51 PD (appariement 1 : 3). Le traitement d'induction le plus utilisé était le folfirinix (80 %). L'intervention était plus longue (404 vs 309 min ; p = 0,003). En revanche il n'y avait pas de différence significative concernant les pertes sanguines, la morbidité globale, le taux de fistules pancréatiques, la durée d'hospitalisation, la mortalité opératoire et le taux des réadmissions. Le taux de résections R0 était de 82 % dans le groupe PD+TC (vs 92 % dans le groupe PD (p = 0,35). La survie globale médiane était de 20 mois dans le groupe PD+TC vs 19 mois dans le groupe PD (p = 0,76) (NP4) [PETERS2016].

- Une étude cas-témoins nord-américaine multicentrique (American College of Surgeons-National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP) Pancreatectomy Demonstration Project) réalisée sur une période de 14 mois, incluait 822 PD réalisées dans 43 hôpitaux ; 20 malades qui avaient eu une PD+TC (Appleby « modifié » : 2,4 %) ont été comparés à 172 malades qui avaient eu une PD et « appariés » selon l'âge, le sexe, l'IMC, le taux sanguin d'albumine, le score ASA, la consistance du pancréas, le diamètre du canal pancréatique principal et l'histologie (60 % d'ADKP). L'intervention était plus longue en cas de PD+TC (médiane 276 versus 207 min ; p < 0,01), le taux d'insuffisance rénale aiguë postopératoire (10 % vs 1 % ; p < 0,03) et la mortalité à 30 jours (10 % versus 1 % ; p < 0,03) étaient significativement plus élevés (NP3) [BEANE2015].

- Une étude comparative japonaise multicentrique (7 centres ; 2001-2012) incluait 395 patients : groupe 1 : 323 PD avec splénectomie et groupe 2 : 72 PD+TC ; 93 % des malades du groupe 1 avaient une tumeur « résécable » alors que les malades du groupe 2 avaient une tumeur borderline ou localement avancée au diagnostic. La morbidité postopératoire était significativement plus élevée dans le groupe 2 (63 % vs 47 % ; p = 0,017), la survie globale médiane était plus courte (17,5 vs 28,6 mois ; p = 0,004). Dans le groupe 2, 61/72 malades recevaient une chimiothérapie adjuvante (n = 61, 85 %) : chez ces malades, la survie globale médiane était plus longue que celle des 65 malades du groupe 1 (n = 65/323, 20 %) qui avaient eu une résection R1 (21,9 vs 16,7 mois ; p = 0,024). Ce travail suggérait : a) qu'une PD+TC était indiquée en cas de probabilité de résection R1 avec une PD standard ; b) qu'après PD+TC, la CT postopératoire était bénéfique (NP4) [YAMAMOTO2018].

Une série multicentrique européenne a été publiée en 2018 (NP3) [KLOMPMAKER2018]. Cette étude rétrospective incluait 68 patients opérés dans 20 institutions entre 2000 and 2016, et rapportait 53 % de résection R0, 25 % de morbidité majeure, 21 % de fistule pancréatique grade B/C, et 16 % de mortalité. Au total, 82 % des patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante. En cas d'ADCP, la survie médiane était de 18 mois (95 % CI= 10-37). L'embolisation préopératoire du tronc coeliaque ne diminuait pas le risque de complications ischémiques.

- Deux revues systématiques ont été publiées en 2016

- La première revue systématique incluait 19 études (1975-2014) et 240 patients (NP3) [KLOMPMAKER2016A]. La période d'étude explique que seulement 50 % (0-100 %) des patients avaient reçu un traitement néo-adjuvant et aucun malade n'était vivant à 5 ans en l'absence de traitement d'induction. Les taux d'embolisation préopératoire de l'AH variaient de 0 % à 50 %. La résection du TC était associée à une RV dans 38 % des cas. La morbidité Clavien III-IV était de 27 %, la morbidité de nature « ischémique » (cholécystite, perforation gastrique) de 10 % et la mortalité à 90 jours variait de 0 % à 18 %. Le taux des résections R0 était de 74 %. La moitié des malades recevaient un traitement adjuvant (30 % - 86 %) ; la survie médiane était de 14 mois (9-25 mois) et de 18 mois lorsque les patients recevaient un traitement pré et postopératoire.

- La seconde incluait 18 études colligées jusqu'en 2014 (NP3) [GONG2016]. Elle apportait les éléments supplémentaires suivants : a) un taux de reconstructions vasculaires de 11,5 % ; b) une fréquence significativement plus élevée de retards à l'évacuation gastrique (HR = 5,67) ; c) un taux de fistules pancréatiques comparable ; d) une disparition des douleurs chez 89 % des malades ; e) un taux de diarrhée motrice postopératoire de 37 %. La conclusion était que malgré une intervention plus longue et des transfusions plus importantes, un taux de ré-interventions de 10 %, une morbidité (HR = 2,1) et une mortalité opératoire plus élevée (HR = 1,8) (mais non significative), les PD+TC offraient des survies à 1, 2 et 3 ans (65 %, 30 % et 19 %) comparables à celles des PD sans résection du TC (HR = 1,36 ; (95 % CI= 0,997–1,850). Les survies médiane et moyenne étaient de 24 mois (95 %CI= 18,26–29,98) et 17 mois (95 %CI= 13,52–20,48)

### 9.7.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Une DPC avec résection veineuse améliore la survie par rapport à l'absence de résection, en particulier si la résection peut être R0. (NP2)

La DPC avec résection veineuse a une mortalité et une morbidité plus élevée que la DPC sans résection vasculaire. (NP2)

La DPC avec résection veineuse d'emblée a de moins bons résultats carcinologiques (augmentation du risque de résection R1, moins bonne survie) qu'une DPC après traitement d'induction. (NP2)

La DPC avec résection artérielle est associée à une augmentation de la morbi-mortalité, y compris en comparaison avec la DPC avec résection veineuse, et son bénéfice carcinologique n'est pas démontré. (NP4)

La spléno-pancréatectomie gauche avec résection artérielle est associée à une augmentation de la morbi-mortalité et son bénéfice carcinologique est mal évalué. (NP4)

### 9.7.3. RECOMMANDATIONS

#### Résections veineuses

La résection veineuse associée à une pancréatectomie est recommandée si une résection R0 est envisageable en cas d'atteinte latérale ou circonférentielle limitée mais sans occlusion veineuse et en l'absence de contact artériel avec le tronc coeliaque (tumeurs céphaliques) ou l'artère mésentérique supérieure (toutes localisations tumorales) (Grade B).

La sélection de malades en bon état général est recommandée car la mortalité et la morbidité sont plus élevées qu'après pancréatectomie sans résection veineuse (Grade B).

En cas de résection veineuse programmée, un traitement d'induction est recommandé en raison de l'amélioration du taux des résections R0 et de la survie qu'il apporte (Grade B).

#### Résections artérielles

Du fait de leur complexité et de leurs spécificités, les DPC avec résection artérielle (hors AMS) doivent être discutées dans des RCP de recours (avis d'experts).

1. Une DPC avec résection artérielle programmée (à l'exception de l'AMS) peut être proposée chez des patients sélectionnés dont la tumeur est stable ou au mieux en réponse après traitement d'induction. Cette attitude doit être nuancée en fonction de la localisation tumorale et du type d'extension artérielle (Grade B) :

- en cas d'AH droite accessoire située à proximité de la tumeur, une embolisation préopératoire suivie d'une résection « en bloc » est recommandée (avis d'experts),
- en cas d'AH droite - foie total : une résection après traitement d'induction, avec reconstruction artérielle par pontage, peut être proposée (avis d'experts),
- en cas d'envahissement d'un court segment de l'AH commune (envahissement de l'origine de l'AGD) : une résection après traitement d'induction avec reconstruction artérielle peut être proposée (avis d'experts).

2. En cas d'envahissement de l'AMS, un traitement d'induction est recommandé, suivi en cas de stabilité ou de réponse tumorale, d'une laparotomie avec dissection et biopsie des tissus péri-artériels. En cas de positivité de l'examen extemporané, une DPC avec résection artérielle n'est pas recommandée (Grade C).

3. En cas de cancer corporéo-caudal avec envahissement du tronc coeliaque, un traitement d'induction est recommandé. En cas de stabilisation ou réponse tumorale, une pancréatectomie distale avec résection du tronc coeliaque sans reconstruction artérielle peut être proposée après embolisation radiologique des branches du TC (avis d'experts).

## 9.8. Question 41 : Quelles sont les indications de pancréatectomie totale et/ou de résection viscérale élargie au cours d'une pancréatectomie (côlon, estomac, rein, surrénale) ?

### 9.8.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

L'analyse de la littérature porte sur les pancréatectomies totales (à l'exclusion des totalisations pour complications et des résections de principe en cas de résection-reconstruction artérielle associée) et les pancréatectomies partielles élargies aux organes adjacents.

#### Pancréatectomie totale

La décision de pancréatectomie totale peut être programmée ou non programmée et prise en cas de tumeur résiduelle sur une tranche de section de pancréatectomie partielle, ou plus rarement, en cas d'extension tumorale étendue à tout le pancréas en imagerie.

Deux études comparatives ont montré que la mortalité opératoire de la pancréatectomie totale pouvait être comparable à celle de la duodéno pancréatectomie céphalique : 1,9 % versus 1,2 % (NP4) [REDDY2009] ; 0 versus 0,2 % (NP4) [SATOI2016]. En revanche, 3 études rétrospectives de cohorte nationales ont rapporté une mortalité élevée après pancréatectomie totale : aux États-Unis (n = 2 582 patients, mortalité J 30 = 5,5 %) (NP2) [JOHNSTON2016], en France (n = 903 patients, mortalité J 90 = 9,7 %) (NP2) [FARGES2017] ou (n = 395 ; mortalité J 90 = 13,4 %) (NP2) [ELAMRANI2018].

Dans une étude de cohorte nationale, dans une grande série unicentrique et dans 2 études comparatives, la survie globale à 5 ans était respectivement de : 12 % (NP2) [JOHNSTON2016], 15 % (NP4) [HARTWIG2015], 19 % (vs 19 % après DPC ; pNS) (NP4) [REDDY2009] ; 15 % (versus 21 % après DPC ; p = 0,045) (NP4) [SATOI2016]. Dans cette dernière étude, la différence de survie disparaissait après appariement des patients selon l'âge, le sexe, l'année de la chirurgie, les critères de résecabilité NCCN et l'administration d'un traitement néoadjuvant. Le principal facteur pronostique identifié dans ces études était le caractère R0 de la résection ((NP2) [JOHNSTON2016], (NP4) [HARTWIG2015] [REDDY2009] [SATOI2016]). Les résections vasculaires péjoraient le pronostic : survie médiane de 29 mois et 24 % à 5 ans en l'absence de résection vasculaire, veine porte 14 mois et 5 % à 5 ans, résection artérielle 9 mois et 11 % à 5 ans (NP4) [HARTWIG2015]. L'administration d'un traitement adjuvant améliorait le pronostic ((NP2) [JOHNSTON2016], (NP4) [SATOI2016]).

#### Résection viscérale élargie (côlon, estomac, rein, surrénale) au cours d'une pancréatectomie

##### - DPC

Une cohorte nord-américaine de 11 124 patients a comparé 159 DPC associée à une colectomie (1,4 %) à 10 965 DPC pour cancer périampullaire (NP2) [HARRIS2015]. Après appariement 4 :1 (624 et 156 patients, respectivement) par score de propension sur toutes les variables préopératoires, la mortalité était de 9 % versus 3 % (p < 0,001) et la morbidité majeure de 50 % versus 29 % (p < 0,001). La résection colique était un facteur indépendant de mortalité (OR 3,16 (1,32–7,55) p = 0,001) en analyse multivariée. Cette étude ne comportait pas de données de survie.

Une seule série multicentrique de 23 patients ayant eu une DPC avec colectomie pour cancer du pancréas rapportait une survie médiane de 13 mois et une survie globale à 5 ans de 14 % (NP4) [MARSMAN2016].

##### - Pancréatectomie gauche

Trois études ont été retenues pour l'analyse des résultats des exérèses multiviscérales au cours des pancréatectomies gauches. Une étude unicentrique (NP4) [KLEEFF2007] rapportait 302 pancréatectomies gauches dont 109 (36 %) avec résection multiviscérale ; la mortalité hospitalière était de 5,5 % vs 0 % après exérèse non élargie (p = 0,02), et les complications chirurgicales de 34 % vs 22 % (p = 0,07). En analyse multivariée, une résection multiviscérale était associée à un risque augmenté de morbidité (OR = 1,68 (1,0–2,83) ; p = 0,0512) (NP4) [KLEEFF2007]. Dans cette étude, les risques de fistule pancréatique (15 % vs 5 % ; p = 0,048) et de re-laparotomie (12 % vs 7 % ; pNS) étaient également augmentés.

Dans une série multicentrique française, la résection multiviscérale était associée à une morbidité accrue en analyse univariée (OR = 1,82, (1,0–3,32), p = 0,048) (NP2) [PAYE2015], mais sans impact sur le risque de fistule pancréatique ou la mortalité opératoire.

Dans une étude de registre français (NP2) [SULPICE2015], une résection gastrointestinale associée à une pancréatectomie gauche était un facteur indépendant de mortalité à 90 J (OR = 2,50 [1,6-3,67] ; p < 0,0001).

Seule une de ces études (NP2) [PAYE2015] était spécifique de l'adénocarcinome pancréatique pour la survie, qui était de 20 % à 3 ans en cas de résection multiviscérale versus 50 % en son absence (pNS en multivarié).

### 9.8.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

La duodéno pancréatectomie totale pour cancer a une mortalité immédiate plus élevée et des résultats carcinologiques moins bons que la duodéno pancréatectomie céphalique. (NP3)

Une résection multiviscérale au cours d'une DPC (colectomie droite associée) ou d'une SPG (colectomie, gastrectomie) augmente la morbi-mortalité d'une pancréatectomie pour cancer. (NP3)

La survie à distance semble moins bonne après pancréatectomie avec résection multiviscérale qu'en cas de pancréatectomie sans résection multiviscérale. (NP4)

### 9.8.3. RECOMMANDATIONS

Une pancréatectomie totale peut être proposée en cas d'extension tumorale à l'ensemble du pancréas afin d'obtenir une résection R0 mais doit être réservée à des patients sélectionnés du fait de sa morbi-mortalité élevée, de ses conséquences fonctionnelles et de sa survie à distance moins bonne qu'après pancréatectomie partielle (avis d'experts).

Une pancréatectomie partielle élargie aux organes adjacents peut être proposée si elle est nécessaire à l'obtention d'une résection R0 (avis d'experts).

## 9.9. Question 42 : Que faire en cas de découverte per-opératoire de métastase(s) hépatique(s), d'une carcinose péritonéale ou d'une extension ganglionnaire rétropéritonéale ?

### 9.9.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### Place de l'exérèse des métastases hépatiques découvertes en per-opératoire

Une seule revue systématique, publiée en 2008 (NP4) [MICHALSKI2008] a été rapportée dans la littérature : 103 patients issus de 18 séries de moins de 10 cas ont été analysés. Le caractère synchrone de l'atteinte métastatique était précisé dans 13 études. Il n'existait pas de différence en termes de survie entre chirurgie combinée "foie/pancréas" et chirurgie palliative de dérivation (100 % de récurrence à 1 an). Il n'existait pas de différence significative en termes de survie après chirurgie hépatique pour métastases synchrones (8,3 mois) versus métastases (5,8 mois). Par contre, la médiane de survie globale était significativement supérieure après chirurgie des métastases synchrones combinée au geste pancréatique (11,4 mois) comparativement à la survie après dérivation palliative (5,9 mois) ( $p = 0,038$ ). La qualité de vie n'était pas évaluée dans cette étude.

Trois études rétrospectives de faible effectif publiées plus récemment (2015–2017) ont évalué l'impact carcinologique de l'exérèse de métastases hépatiques d'adénocarcinome du pancréas ((NP4) [HACKERT2016] [TACHEZY2016] [ZANINI2015]). Ces 3 études ont pour principales limites une période d'inclusion de plus de 10 ans (hétérogénéité des pratiques), l'utilisation de chimiothérapies palliatives d'anciennes générations (absence de bi ou tri-chimiothérapies) et l'absence d'évaluation de la qualité de vie.

En 2015, Zanini et coll. (NP4) [ZANINI2015] ont rapporté 15 patients qui avaient eu une résection hépatique pour métastase(s) d'un adénocarcinome pancréatique (15/551 résections pancréatiques). La médiane de survie globale était de 9 mois. L'atteinte synchrone avait un impact péjoratif : la médiane de survie globale était significativement inférieure (8,3 mois versus 11,4 mois pour les métastases métachrones ;  $p < 0,05$ ). Ce critère pronostique n'était pas retrouvé dans l'étude de Hackert et coll. ( $n = 85$  patients) ; la médiane de survie globale était de 12,3 mois quels que soient le statut métastatique métachrone ( $n = 23$ ) ou synchrone ( $n = 62$ ) ( $p = 0,21$ )

Dans l'étude de Tachezy et coll (NP4) [TACHEZY2016], 69 patients qui présentaient une maladie oligo-métastatique hépatique synchrone réséquée au cours de la pancréatectomie ont été comparés à un groupe contrôle de 69 patients qui avaient une dérivation palliative. La médiane de survie globale était significativement supérieure dans le groupe chirurgie combinée foie/pancréas (14,5 mois (95 % CI = 10,8–18,2 mois) versus 7,5 mois (95 % CI = 4,9–10,2 mois ;  $p < 0,001$ ). Par ailleurs, le seul facteur identifié comme influençant significativement la survie en analyse multivariée était la chirurgie combinée foie/pancréas [HR : 2,224 (95 % CI = 1,448–3,415)].

Dans l'étude de Hackert et coll. (NP4) [HACKERT2016], 128 patients ont eu une résection de leur tumeur primitive et de leurs métastases (synchrones = 82 %) en faible nombre (statut "oligométastatique") dont 85 métastases hépatiques et 43 ganglionnaires latéro-aortiques. La morbidité chirurgicale et la mortalité à J30 étaient respectivement de 45 % et 2,9 %. La survie médiane globale était de 12,3 mois dans les 2 groupes (survie à 5 ans : 8,1 % après pancréatectomie+réssection de métastases hépatiques, et 10,1 % après pancréatectomie+réssection de métastases ganglionnaires latéro-aortiques).

#### Faut-il faire un prélèvement ganglionnaire inter-aortocave/para-ortique systématique avec analyse extemporanée ? Conduite à tenir face à un prélèvement ganglionnaire inter-aortocave/para-ortique positif ?

Deux revues systématiques avec méta-analyse ont évalué l'impact d'un envahissement ganglionnaire latéro-aortique (ou para-aortique, ou inter-aortocave ou du groupe ganglionnaire n°16) dans l'adénocarcinome du pancréas.

La première méta-analyse rapportée par Agalianos et coll. (NP2) [AGALIANOS2016] a inclus 10 études rétrospectives et 2 études prospectives et a évalué l'impact sur la survie d'un envahissement ganglionnaire des relais latéro-aortiques ; 2 467 patients ont été inclus et divisés en 2 groupes, avec ou sans ganglions latéro-aortiques positifs. Cette étude présentait les résultats en termes de survie globale à 1 an et 2 ans. Quatre études permettaient de comparer les survies des patients présentant un envahissement ganglionnaire régional (N1) ou à distance (latéro-aortique, N2).

L'incidence globale d'un envahissement ganglionnaire latéro-aortique était de 14,5 % pour les patients ayant un adénocarcinome du pancréas céphalique et de 14,8 % pour ceux ayant un adénocarcinome du pancréas corporéo-caudal. La médiane de survie globale en cas d'envahissement ganglionnaire latéro-aortique variait de 8 à 17 mois selon les études. Un envahissement ganglionnaire latéro-aortique avait un impact négatif en termes de survie globale à 1 et 2 ans ( $p < 0,001$ ). Par ailleurs, les patients ayant un envahissement ganglionnaire régional sans envahissement ganglionnaire latéro-aortique avaient des survies globales à 1 et 2 ans significativement supérieures à ceux ayant un envahissement ganglionnaire latéro-aortique ( $p = 0,03$  et  $p = 0,002$  respectivement).

La seconde méta-analyse, rapportée par Paiella et coll. (NP2) [PAIELLA2016A] incluait 13 études dont 2 prospectives. Le risque de mortalité relatif au cancer dans le groupe des patients avec envahissement latéro-aortique était significativement plus important que dans le groupe sans envahissement (HR 1,85 ; 95 % CI = 1,48–2,31,  $p < 0,001$ ). L'ensemble des études mettait en évidence le caractère péjoratif de l'envahissement ganglionnaire latéro-aortique avec une différence significative en termes de médiane de survie globale ( $p < 0,001$ ).

Par ailleurs, l'étude de Schwarz et coll. publiée en 2014 (NP3) [SCHWARZ2014] a permis d'évaluer de manière spécifique l'intérêt de l'analyse extemporanée des ganglions latéro-aortiques. Il s'agissait d'une étude prospective menée en aveugle. L'opérateur n'était pas informé du résultat de l'analyse extemporanée pendant toute la durée de l'étude. 111 patients étaient inclus avec un suivi médian de 21 mois. Un envahissement ganglionnaire latéro-aortique a été détecté par l'examen extemporané chez 12 patients (10 %) et l'examen histologique définitif chez 17 (15 %). La sensibilité et la spécificité de l'analyse extemporanée pour documenter un envahissement ganglionnaire latéro-aortique étaient respectivement de 71 et 100 %. En cas d'envahissement ganglionnaire latéro-aortique confirmé en analyse extemporanée, la médiane de survie globale était de 9,7 mois versus 28 mois ( $p < 0,05$ ).

Depuis 2016, 2 études rétrospectives de larges effectifs ont été publiées ((NP3) [KOMO2016] [LIU2016A]) ; elles ont rapporté des résultats concordants avec les données des 2 méta-analyses. Dans l'étude de Komo, il est important de noter que la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante dans le contexte d'un envahissement latéro-aortique était un facteur prédictif indépendant de survie en analyse multivariée (20,6 mois (chimiothérapie) vs 9 mois (absence de chimiothérapie) ; (OR = 2,58 ;  $p = 0,029$ )).

#### **Que faire en cas de découverte d'une carcinose péritonéale per-opératoire ?**

L'analyse de la littérature n'a pas identifié d'étude évaluant l'impact d'une résection synchrone de nodules de carcinose péritonéale au cours d'un geste de pancréatectomie pour cancer.

La réalisation d'une cytologie péritonéale avec analyse extemporanée n'a pas été évaluée dans la littérature.

Le pronostic d'une cytologie péritonéale positive réalisée au cours d'un geste d'exérèse pancréatique a été évalué dans 2 études ((NP3) [SATOI2014], (NP4) [YOSHIOKA2012]).

Yoshioka et coll. (NP4) [YOSHIOKA2012], dans une étude rétrospective monocentrique menée entre 2003 et 2010, incluant 254 patients, ont mis en évidence une augmentation du risque de récurrence péritonéale dans le sous-groupe de patients présentant une cytologie péritonéale positive (35 % versus 7 %,  $p = 0,001$ ). L'incidence d'une cytologie péritonéale positive était de 7,9 %. Cependant, il n'existait pas de différence en termes de survie globale (CP+ vs CP- : 23,8 mois (95 % CI = 17,6–29,8) vs 26,5 mois (95 % CI = 20,7–32,3) ;  $p = 0,302$ ), et de survie sans récurrence [CP+ vs CP- : 8,1 mois (I95 % CI = 0,0–17,9) vs 13,5 mois (95 % CI = 11,5–15,5,  $p = 0,089$ )).

Une étude multicentrique rétrospective japonaise, conduite de 2000 à 2011, a évalué les facteurs prédictifs de carcinose péritonéale et de survie en fonction de la positivité de la cytologie péritonéale. L'incidence d'une cytologie péritonéale positive était de 7 % (69/984 patients) (NP3) [SATOI2014]. Dans cette étude : a) la médiane de survie globale dans le groupe de malades avec cytologie péritonéale positive était de 16 mois versus 25 mois dans le groupe de malades avec cytologie péritonéale négative ( $p < 0,001$ ) ; b) les taux de survie globale à 1 an et 3 ans étaient respectivement de 45 % versus 77 % et de 6 % versus 37 %. La cytologie péritonéale était un facteur indépendant de survie en analyse multivariée.

**Que faire en cas de découverte d'un cancer du pancréas non résecable (métastase hépatique, carcinose péritonéale, ganglion latéro-aortique positif) en per-opératoire ? Un geste chirurgical de dérivation palliative doit-il être réalisé ?**

Kneuertz et coll. (NP3) [KNEUERTZ2011] ont rapporté une série rétrospective de 583 patients (1996-2010) qui avaient eu une chirurgie palliative pour adénocarcinome du pancréas dont 30 % étaient opérés en vue d'une duodéno pancréatectomie céphalique. Soixante-quatre pour cent des patients avaient une double dérivation, 28 % une dérivation gastrojéjunale seule et 7 % une dérivation biliodigestive seule. Le taux de mortalité globale était de 1,6 % et le taux de morbidité globale de 36,7 % (14 % de complications majeures). La durée d'hospitalisation moyenne était de 10 jours (médiane 8 jours [1- 85 jours]). Le taux des réadmissions était de 18 % à 30 jours. Les réadmissions étaient relatives à une récurrence de l'obstruction biliaire dans 5 % des cas et à un syndrome obstructif haut dans 4 % des cas. Le taux d'échec de prise en charge palliative après dérivation biliodigestive était de 2,3 % et de 3,1 % après dérivation gastrojéjunale. La survie globale après chirurgie palliative était de 5 mois en cas d'atteinte métastatique et de 8 mois pour les patients présentant un adénocarcinome du pancréas localement avancé.

Muller et coll. ont rapporté une série rétrospective de 136 patients qui avaient eu une dérivation palliative entre 2001 et 2005 (NP3) [MULLER2008], 72 % une double dérivation, 13 % une dérivation biliodigestive seule et 15 % une dérivation gastrojéjunale seule. La durée moyenne de séjour était de 11 jours. Le taux de mortalité était de 4 %. Les facteurs identifiés en analyse multivariée comme prédictifs de la survie étaient : un score ASA supérieur ou égal à 3 ( $p = 0,0003$ ), l'existence de métastases hépatiques ( $p = 0,004$ ), un taux de CA19-9 supérieur à 100 unités par millilitres ( $p = 0,007$ ), l'existence de douleurs invalidantes ( $p = 0,02$ ) et un taux d'ACE supérieur à 10 unités par litre ( $p = 0,03$ ). La médiane de survie était inférieure à 7,6 mois chez les patients qui présentaient au moins 2 facteurs de risque.

Une cohorte multicentrique rétrospective issue de la base de données nord-américaine ACS-NSQIP (NP3) [BARTLETT2014] regroupait 1 126 patients qui avaient eu une dérivation palliative pour cancer du pancréas entre 2005 et 2011 : 33 % avaient eu une dérivation gastrojéjunale seule, 27 % une dérivation biliodigestive seule et 31 % une double dérivation. Les critères de jugement étaient la mortalité et les complications postopératoires à 30 jours. Le taux de complications majeures était de 20 % et le taux de mortalité de 6,5 %. La durée médiane de séjour était de 8 jours. Les facteurs de risque de complications majeures en analyse multivariée étaient la dépendance du patient (38 %), l'existence d'un diabète (25 %) et une hyperleucocytose avec un taux de leucocytes supérieur à 12 000 par millimètres cubes (40 %). Lorsqu'il existait plus de 2 facteurs de risque, le taux de complications majeures était de 39 %. En analyse multivariée, les facteurs de risques de mortalité étaient un âge supérieur à 70 ans (9 %), la dépendance du patient (25 %), une atteinte métastatique (16 %), un taux d'albumine préopératoire inférieur à 30 g par litres (31 %) et une insuffisance rénale avec un taux de créatinine préopératoire supérieur ou égal à 1,6 mg par décilitres (15 %). Si plus de 2 facteurs étaient présents, le taux de mortalité était de 14 %.

Une méta-analyse de la Cochrane publiée par Gurasamy en 2013 (NP3) [GURASAMY2013] a évalué l'intérêt d'une dérivation gastrojéjunale prophylactique pour les patients présentant un carcinome périampullaire jugé non résecable en per-opératoire mais sur un faible effectif de malades : 152 patients ont été inclus, avec 2 sous-groupes de patients, avec ( $n = 80$ ) et sans ( $n = 72$ ) dérivation gastrojéjunale au cours de la laparotomie exploratrice. La majorité des patients avaient lors de l'exploration chirurgicale une dérivation biliodigestive. Sur les 2 critères principaux qu'étaient la survie globale et les complications postopératoires, aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes. La qualité de vie a été évaluée dans une seule des 2 études, sans aucune différence identifiée entre les 2 groupes. Concernant le risque d'obstruction à la vidange gastrique à long terme, la proportion de patients symptomatiques était respectivement de 2,5 % et 27,8 % dans les groupes avec et sans dérivation gastrojéjunale. La différence était significative (RR 0,10 ; 95 % CI = 0,03 - 0,37). Il n'y avait pas de différence significative en termes de durée d'hospitalisation entre les 2 groupes.

**Y a-t-il une place pour la chirurgie d'exérèse palliative R2 ?**

Dans une étude rétrospective monocentrique (1996-2008), Walter et coll. (NP3) [WALTER2011] ont évalué l'intérêt d'une résection chirurgicale palliative (R2). Les résections R2 ( $n = 42$ ) ont été comparées aux doubles dérivations palliatives qui étaient réalisées en cas de métastases extra-pancréatiques ( $n = 154$ ). Les auteurs ont évalué la morbi-mortalité mais également la qualité de vie postopératoire selon le score EORTC QLQ C 30. Les taux de complications et de mortalité étaient respectivement de 45 % et 38 % et 7 % et 4 % dans les groupes résections R2 et doubles dérivations (NS). La durée d'hospitalisation était significativement plus longue dans le groupe des résections palliatives (32 jours versus 17 jours,  $p < 0,0001$ ). Les survies médianes étaient de 7,5

mois après résection palliative versus 6 mois après double dérivation ( $p = 0,066$ ). La qualité de vie était significativement inférieure dans le groupe des résections palliatives.

L'objectif de l'étude de Koninger et coll., publiée en 2008 (NP3) [KONINGER2008], était d'évaluer les taux de complications postopératoires, de mortalité et la survie à long terme chez les patients qui avaient eu une résection palliative ( $n = 42$ ) ou une dérivation chirurgicale palliative ( $n = 36$ ) ; dans ces 2 groupes, Le taux global des complications était respectivement de 47 % versus 22 % ( $p = 0,02$ ) et les taux de mortalité postopératoire étaient respectivement de 8 % et 2 % (NS). Le taux des complications chirurgicales était significativement supérieur dans le groupe résection palliative (37 % versus 15 %,  $p = 0,04$ ). Les durées de séjour étaient également supérieures dans le groupe des résections palliatives (12 jours versus 10 jours,  $p = 0,01$ ). Les médianes de survie globale étaient de 10,7 mois dans les 2 groupes et les taux de survie globale à 2 ans étaient respectivement de 23 % et 11 % (NS). Aucune information n'était apportée par les auteurs concernant le type de traitement postopératoire selon le statut R0/R1 ou R2.

Une revue systématique de la littérature avec méta-analyse a été rapportée par Gillen en 2012 (NP3) [GILLEN2012]. Les suites opératoires et les résultats oncologiques à long terme ont été analysés pour des patients opérés d'un cancer du pancréas jugés non résécables en per-opératoire. Les groupes étudiés étaient les résections palliatives (R2) et les dérivations palliatives. Quatre études de cohortes ont été retenues, incluant 138 résections R2, comparées à 261 dérivations palliatives. Le taux des complications globales dans le groupe des résections R2 était significativement supérieur (43 à 78 % vs 18 à 42 % ; risque relatif : 1,75 (95 % CI = 1,35–2,26 ;  $p < 0,0001$ )) ainsi que le taux des complications chirurgicales (37 à 59 % vs 15 à 33 % ; risque relatif : 1,79 (95 % CI = 1,13–2,85 ;  $p = 0,01$ ) et le taux de mortalité (5 à 27 % vs 2,2 à 6,5 % ; risque relatif : 2,98 (95 % CI = 1,31–6,75 ;  $p = 0,009$ )). Par ailleurs, la durée moyenne d'hospitalisation était significativement supérieure dans le groupe des résections R2 avec une augmentation médiane de la durée du séjour de 5 jours (95 % CI : 1–9 jours ;  $p = 0,02$ ). Les durées médianes de survie étaient de 8,2 mois dans le groupe des résections R2 et de 6,7 mois dans le groupe des dérivations chirurgicales (NS).

Tol et coll. en 2015 (NP3) [TOL2015] ont rapporté une série rétrospective qui avait pour objectif de comparer les résections dites « marginales » (microscopique R1 ( $n = 191$ ), macroscopique R2 ( $n = 11$ )) et les dérivations palliatives ( $n = 203$ ). Les critères de jugement de l'étude étaient le taux global des complications, le taux des complications chirurgicales, le taux de mortalité postopératoire et la survie globale à 1 et 3 ans. La comparaison des résections R2 aux dérivations palliatives a montré une augmentation du taux global des complications et des complications chirurgicales dans le groupe des résections R2 (respectivement 73 % vs 34 %,  $p = 0,01$  et 45 % vs 18 %,  $p = 0,03$ ). Il n'y avait pas de différence en termes de mortalité postopératoire, ni de survie à long terme. Les taux de survie globale à 1 et 3 ans étaient de 46 % et de 0 %, dans le groupe des résections R2 vs 32 % et 2 % dans le groupe des dérivations palliatives. Les auteurs ont réalisé une revue systématique de la littérature incluant les études publiées jusqu'en 2013. Les taux globaux de complications variaient de 43 % à 73 % après résections R2 et de 18 % à 34 % après dérivations palliatives. Les taux de mortalité variaient de 0 à 8 % après résections R2 et de 2 à 5 % après dérivations palliatives. Les médianes de survie globale variaient de 8,5 à 11,5 mois dans le groupe des résections R2 versus 5 à 10,7 mois dans le groupe des dérivations palliatives.

### 9.9.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

L'exérèse simultanée de métastases hépatiques ou ganglionnaires latéro-aortiques synchrones n'améliore pas clairement le pronostic par rapport à l'absence de résection. (NP4)

Un envahissement des ganglions latéro-aortiques (groupe 16) non décelables en préopératoire est présent chez 10 % à 15 % des candidats à une pancréatectomie et est associé à une survie non différente de celle obtenue sans résection. (NP3)

La résection simultanée de la carcinose péritonéale synchrone dans l'ADCP n'a pas été évaluée.

Il n'existe pas de données spécifiques de bon niveau de preuve relative à la valeur de cytologie péritonéale systématique. Toutefois la constatation d'une cytologie péritonéale positive est de mauvais pronostic. (NP4)

En cas de découverte lors d'une laparotomie en vue d'une exérèse d'une métastase (hépatique ou péritonéale ou ganglionnaire à distance), les données disponibles dans la littérature pour déterminer si une dérivation biliaire, éventuellement associée à une dérivation digestive, est justifiée sont anciennes et/ou de faible niveau de preuve et ne permettent pas de comparaison avec les traitements endoscopiques actuellement disponibles.

En cas de découverte lors d'une laparotomie en vue d'une exérèse d'une métastase (hépatique ou péritonéale ou ganglionnaire à distance), une exérèse palliative est associée à une morbidité/mortalité très importante (NP3) et la survie à distance mauvaise (médiane < 12 mois) (NP3).

### 9.9.3. RECOMMANDATIONS

#### **Place de l'exérèse des métastases hépatiques découvertes en per-opératoire**

L'exérèse des métastases hépatiques découvertes en per-opératoire (métastases synchrones) n'est pas recommandée et cette découverte est une contre-indication à une pancréatectomie (Grade C).

#### **Faut-il faire un prélèvement ganglionnaire interaortocave/para-aortique systématique avec analyse extemporanée ? Conduite à tenir face à un prélèvement ganglionnaire interaortocave/para-aortique positif ?**

Il est recommandé de réaliser un prélèvement ganglionnaire para-aortique systématique avec analyse extemporanée quelle que soit la localisation de la tumeur (Grade C).

En cas de ganglion para-aortique métastatique, une pancréatectomie n'est pas recommandée (Grade B).

#### **Que faire en cas de découverte d'une carcinose péritonéale per-opératoire ?**

En cas de carcinose péritonéale prouvée par histologie extemporanée, une pancréatectomie n'est pas recommandée (Grade B).

Il n'est pas recommandé de réaliser une cytologie péritonéale en routine clinique du fait des difficultés à procéder à une analyse extemporanée (Grade B).

#### **Que faire en cas de découverte d'un cancer du pancréas non résecable (métastase hépatique, carcinose péritonéale, ganglion latéro-aortique positif) en per-opératoire ?**

Aucune recommandation ne peut être formulée concernant la réalisation d'une dérivation biliaire chirurgicale.

Une dérivation gastrojéjunale peut être proposée (Grade C).

#### **Y a-t-il une place pour la chirurgie d'exérèse palliative R2 ?**

Les exérèses palliatives (ie. en marge macroscopiquement envahie) (R2) ne sont pas recommandées (Grade B).

## 9.10. Question 43 : Y a-t-il des indications à la chirurgie palliative programmée ?

### 9.10.1.SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

#### A. Le drainage biliaire chirurgical a été comparé au drainage endoscopique dans 5 essais randomisés totalisant 379 patients, publiés de 1985 à 2011, et ayant fait l'objet d'une méta-analyse (NP2) [GLAZER2014].

Dans ce travail, les 2 méthodes étaient associées à un taux de succès équivalent (risque relatif [RR], 0,99; 95 % CI = 0,93-1,05,  $p = 0,67$ ). Les complications majeures et la mortalité étaient plus élevées mais de façon non significative après chirurgie (RR = 1,54; 95 % CI, 0,87 – 2,71 ;  $p = 0,14$ ). Une récurrence de l'obstruction biliaire était significativement plus rare après chirurgie (RR = 0,14 ; 95 % CI, 0,03–0,63;  $p < 0,01$ ). À distance, le nombre de jours d'hospitalisations était plus important après traitement endoscopique. Parmi ces 5 essais, un seul (ayant inclus 30 patients ayant un cancer métastatique) a comparé les stents métalliques à la dérivation chirurgicale et a rapporté une survie identique, un moindre coût et une meilleure qualité de vie après pose d'un stent métallique (NP3) [ARTIFON2006].

#### B. Les facteurs de risque de mauvais résultats des dérivations chirurgicales n'ont été analysés que dans quelques séries rétrospectives.

Une série rétrospective ayant inclus 397 patients (NP3) [GREY2012] a identifié 4 facteurs de mortalité précoce (moins de 6 mois après l'intervention) : l'existence de métastases à distance, (HR 2,59,  $p < 0,0001$ ), une mauvaise différenciation tumorale (HR 1,71,  $p = 0,009$ ), des vomissements préopératoires importants (HR 1,48,  $p = 0,013$ ) et l'absence de stent biliaire préopératoire (HR 1,36,  $p = 0,048$ ). Dans une autre série rétrospective de 583 patients (candidats à une DPC mais ayant une maladie non résecable en per-opératoire) (NP3) [KNEUERTZ2011] ayant eu majoritairement (65 %) une double dérivation biliaire et digestive, la mortalité hospitalière était de 1,6 % ; l'existence de métastases non anticipées, qui était la principale cause (87 %) de non-résecabilité chez les malades récents, était associée à la plus mauvaise survie (médian 5 vs 8 mois si extension loco-régionale, HR = 1,43,  $P = 0,001$ ).

Dans une série de 102 patients ayant eu une dérivation par laparotomie (NP3) [MANN2009], dont 88 pour cancer du pancréas, 31 avaient eu une dérivation programmée et 71 une dérivation pour maladie non résecable au cours d'une laparotomie en vue d'une DPC. La mortalité et la morbidité postopératoire étaient plus élevées après dérivation programmée versus non programmée (respectivement, 16 % versus 1,4 %,  $p < 0,05$ , et 48 % versus 17 %,  $p < 0,05$ ). Les symptômes obstructifs ne récidivaient pas chez 96 % des malades.

Dans une série de 108 patients ayant eu une dérivation par laparotomie (NP3) [MUKHERJEE2007] pour cancer du pancréas, dont 81 doubles dérivations biliaires et digestives, 24 gastrojéjunostomies et 3 dérivations biliaires, la mortalité globale était de 6,5 % et aucun malade n'a eu de geste secondaire pour récurrence des symptômes obstructifs. Après une consultation d'oncologie systématique, 38 % des malades ont reçu une chimiothérapie palliative et la survie médiane était de 6 mois (95 % CI = 4,3–7,6).

#### C. L'intérêt de réaliser une double dérivation versus une simple dérivation pour une tumeur céphalique est diversement apprécié depuis l'avènement des stents duodénaux.

Dans une série rétrospective comparative (NP3) [CHO2008] ayant inclus des patients ayant une sténose biliaire isolée, les patients ayant une double dérivation biliaire et digestive ( $n = 24$ ) et une dérivation biliaire isolée ( $n = 22$ ), les caractéristiques initiales des patients (âge, sexe ratio, nausées/vomissements) étaient comparables. En revanche, 3 mois après l'intervention, les nausées/vomissements et l'incapacité à manger étaient plus fréquents après simple dérivation, et la protéinémie et l'albuminémie plus élevés après double dérivation.

Dans une autre série de 157 patients ayant eu une laparotomie « non-thérapeutique » (NP3) [LYONS2012], la mortalité opératoire était de 2 %. Les proportions de laparotomie exploratrice et de dérivation digestive, biliaire et bilio-digestive étaient respectivement de 21 %, 11 %, 30 % et 38 %. Une chimiothérapie ou une radiochimiothérapie a été faite chez 114 (73 %). À distance, les patients ayant eu une gastrojéjunostomie ont eu besoin de moins de stents duodénaux et ceux ayant eu une dérivation biliaire de moins de stents biliaires. En revanche, le pourcentage de ré-hospitalisations (respectivement : 54 %, 82 %, 63 % et 48 %), le nombre de jours de ré-hospitalisation jusqu'au décès et le taux de procédures secondaires (pour complications postopératoires ou récurrence des symptômes) n'étaient pas différents entre ces 4 sous-groupes. En particulier,

40 % des 60 patients ayant eu une double dérivation ont eu besoin d'un deuxième geste pour traiter une complication postopératoire ou une récurrence des symptômes.

La dérivation digestive programmée (par voie ouverte ou laparoscopique) a été comparée à la mise en place d'un stent duodénal dans 3 essais randomisés (totalisant 84 malades) et 15 études comparatives publiées entre 2001 et 2013 qui ont été colligées dans une méta-analyse (NP2) [NAGARAJA2014] et dans une étude pluricentrique ayant comparé une technique endoscopique innovante récente à la gastrojéjunostomie par voie laparoscopique (NP3) [Perez-Miranda2017]

La méta-analyse (NP2) [NAGARAJA2014] a identifié 3 essais contrôlés randomisés et 14 études comparatives non randomisées de patients ayant eu une dérivation chirurgicale (gastrojéjunostomie par voie ouverte ou laparoscopique) ou un stent endoscopique, pour sténose duodénale maligne, dont l'étiologie détaillée n'était cependant pas disponible dans ce travail.

Dans les 3 essais randomisés, rassemblant au total 82 malades, les complications majeures et mineures avaient une prévalence équivalente après les 2 traitements ; le délai de retour à une alimentation orale bien tolérée (stent = 3,55 jours versus gastrojéjunostomie = 7,15 jours,  $p = 0,11$ ) et la durée d'hospitalisation (stent = 5,1 J versus gastrojéjunostomie = 12,1 J,  $p < 0,01$ ) étaient plus courts après stent.

Dans les études comparatives non randomisées, colligeant 1 765 malades, la pose d'un stent endoscopique était associée à un délai plus court de retour à une alimentation orale bien tolérée (1,48 J versus gastrojéjunostomie = 8,07 J,  $p < 0,01$ ), avec un taux de complications similaire mais une moindre mortalité (OR : 0,5 ; 95 % CI = 0,21-1,20,  $p < 0,01$ ) et une durée de séjour plus courte (stent = 7,61 J versus gastrojéjunostomie = 19,04 J,  $p < 0,0001$ ). La durée moyenne de survie était comparable dans les 2 groupes (stent = 96 J versus gastrojéjunostomie = 103 J,  $p = 0,53$ ). Le stade de la maladie tumorale (localement avancée ou métastatique) n'était pas disponible. Seules 2 études rétrospectives comparaient la gastrojéjunostomie par voie ouverte à la gastrojéjunostomie par voie laparoscopique mais seuls 24 malades au total avaient eu ce dernier geste. La qualité de vie et la qualité de l'alimentation à distance n'étaient pas évaluées dans cette méta-analyse.

Les résultats de la méta-analyse des 3 mêmes essais randomisés ont été confirmés par un nouveau travail du même type (NP1) [UPCHURCH2018], incluant une analyse plus précise des résultats fonctionnels. La possibilité de rétablir une alimentation per os était équivalente dans les 2 groupes (stent = 42/45 versus gastrojéjunostomie = 40/41, NS). Le délai de récurrence des symptômes liés à la sténose digestive tendait à être plus court après stent duodénal (RR 5,08 ; 95 % CI = 0,96 -26,74, NS). La nécessité d'une ré-intervention (endoscopique ou chirurgicale) était plus fréquente après stent endoscopique qu'après gastrojéjunostomie (RR 4,71 ; 95 % CI = 1,36 à 16,3).

Les résultats des études comparatives ont été confirmés par d'autres études du même type, dont 3 seulement ont inclus plus de 50 malades ayant un cancer pancréatique et ont analysé à la fois le résultat fonctionnel et l'accès à la chimiothérapie :

- une étude a comparé 75 malades ayant reçu un stent à 32 malades ayant eu une gastrojéjunostomie (NP3) [TSAUO2016]. Les malades ne différaient pas initialement en termes d'âge, de « gastric outlet obstruction scoring system » (GOOSS), d'albuminémie et de présence de carcinose péritonéale (stent = 37 % versus gastrojéjunostomie = 28 %, NS). Le stent et la gastrojéjunostomie permettaient un succès technique, un succès clinique, une morbidité et une survie équivalents mais le stent permettait un délai de réalimentation et une durée de séjour plus courts qu'après gastrojéjunostomie. Le score GOSS était meilleur après stent qu'après gastrojéjunostomie une semaine après l'intervention mais la différence disparaissait à un mois. L'accès à la chimiothérapie était équivalent après les 2 traitements (stent = 29 % versus gastrojéjunostomie = 25 %). Le taux d'obstruction secondaire (stent = 16 % versus gastrojéjunostomie = 25 %) et la durée de perméabilité du « montage » (stent = 99 J (IQR, 60–159) versus gastrojéjunostomie = 138 J (IQR, 87–183)) étaient non significativement différents.
- La deuxième étude (NP3) [YOSHIDA2017] a comparé, chez des patients avec cancer du pancréas non résécable, 30 patients ayant eu une gastrojéjunostomie palliative à 23 patients ayant eu un stent duodénal (avec métastases péritonéales plus fréquentes dans le groupe stent (65 % versus gastrojéjunostomie = 37 %,  $p < 0,054$ ). Le taux de succès clinique (score GOOSS  $\geq 2$ , correspondant à la prise d'une alimentation solide mixée, pendant plus de 7 jours) était significativement supérieur dans le groupe chirurgie (100 % vs 82 % ;  $p = 0,012$ ) mais avec des délais médians avant la reprise d'une alimentation qui étaient comparables (3 (2-14) vs 3 (1-13) jours;  $p = 0,391$ ). Le bénéfice clinique (défini comme un score

GOOSS  $\geq 2$  pendant plus de la moitié de la survie à partir de la première intervention) était comparable dans les 2 groupes (66,7 % vs 69,7 %, NS), y compris chez les patients qui survivaient plus de 90 jours (73,3 % vs 75,0 %, NS). Par ailleurs, dans le groupe stent, la proportion de patients qui pouvaient recevoir la chimiothérapie planifiée tendait à être plus élevée (82 % vs 56 %,  $p = 0,124$ ) et le délai de sa mise en œuvre plus court (9 vs 32 jours ;  $p = 0,006$ ). Les taux de complications majeures étaient comparables dans les 2 groupes (chirurgie = 17 % et stent endoscopique = 9 %, NS), ainsi que la survie médiane (stent = 95 J [extrêmes = 26-505] versus gastrojéjunostomie = 89 [extrêmes = 29-648]  $p = 0,911$ ). En revanche, le taux de ré-interventions (chirurgicale, endoscopique ou percutanée) était plus élevé après stent (35 % versus gastrojéjunostomie = 3 %,  $p = 0,004$ ).

- La troisième étude a comparé 64 patients ayant eu un stent duodénal à 35 patients ayant eu une gastrojéjunostomie pour cancer du pancréas (NP3) [UEMURA2018]. Les taux de succès technique (stent 98 % versus gastrojéjunostomie = 100 %) et de retour à une alimentation per os (stent = 92 % versus gastrojéjunostomie = 94 %) étaient comparables, ainsi que la morbidité immédiate. Le délai de retour à une alimentation solide était plus court après stent (2 (1-8) versus 6 (3-10),  $p < 0,0001$ ) ainsi que le délai d'accès à la chimiothérapie (9 J (1-66) versus gastrojéjunostomie = 26 J (10-61),  $p < 0,001$ ). Les taux d'accès à la chimiothérapie étaient équivalents (stent = 45 % et gastrojéjunostomie = 51 %,  $p < 0,674$ ). Les survies médianes étaient équivalentes (stent = 90 J versus gastrojéjunostomie 133 J,  $p = 0,659$ ). En analyse multivariée, les facteurs prédictifs péjoratifs de la survie globale étaient un *performance status* S 2-3, l'absence de chimiothérapie et un ictère obstructif associé.

Une étude pluricentrique a comparé l'anastomose gastrojéjunale endoscopique par prothèse d'apposition et faite sous guidage échoendoscopique (EUS-GJ) à la gastrojéjunostomie par voie laparoscopique (Lap-GJ) (NP3) [Perez-Miranda2017]. Ce travail a inclus 54 patients dont 25 patients ont eu une EUS-GJ (âge moyen = 64 ans) et 29 une Lap-GJ (âge moyen = 76 ans). Un succès technique a été observé chez respectivement 23 patients (88 %) dans le groupe EUS-GJ et 29 (100 %) dans le groupe Lap-GJ ( $p = 0,11$ ). Des complications sont survenues chez 3 patients (12 %) dans le groupe EUS-GJ et 12 (41 %) dans le groupe Lap-GJ ( $p = 0,0386$ ). Les grades des complications selon Clavien étaient les suivants : EUS-GJ = AE grade II ( $n = 2$ ) et grade V ( $n = 1$ ), versus groupe Lap-GJ = grade I ( $n = 4$ ), grade II ( $n = 5$ ), grade III ( $n = 2$ ) et grade V ( $n = 1$ ). Le succès à long terme n'était pas analysable en raison d'une différence importante concernant la moyenne de suivi (8 semaines dans le groupe EUS-GJ versus 38 dans le groupe Lap-GJ).

La grande majorité de ces études comparatives rapportent une survie globale de l'ordre de 3 mois. Toutefois, les facteurs prédictifs de la survie à distance ne sont pas analysés, ce qui ne permet pas d'identifier, si cela était possible, une catégorie de patients ayant une meilleure survie attendue et pouvant justifier une dérivation chirurgicale dont les résultats à distance semblent meilleurs (moins de ré-interventions). Toutefois, dans les dérivations chirurgicales non programmées (candidats à une DPC mais ayant une maladie non résécable en per-opératoire), l'existence de métastases non anticipées, qui était la principale cause de non-résécabilité, est associée à la plus mauvaise survie. Ainsi, dans une série rétrospective de 583 patients, la survie médiane était de 5 mois en cas de métastases vs 8 mois en cas d'extension locorégionale, (HR = 1,43,  $p = 0,001$ ) (NP3) [KNEUERTZ2011]. Dans une autre série rétrospective de 397 patients (NP3) [GREY2012], parmi les 4 facteurs de mortalité précoce (< 6 mois après l'intervention) identifiés en multivarié, l'existence de métastases à distance était associée à un hazard ratio de 2,59 ( $p < 0,0001$ ).

#### **D. Une dérivation biliaire ou digestive peut être faite par laparoscopie.**

Dans un essai randomisé (NP2) [NAVARRA2006] ayant inclus 24 patients opérés d'une gastrojéjunostomie palliative, la voie ouverte ( $n = 12$ ) a été comparée à la voie laparoscopique ( $n = 12$ ), la faisabilité était de 100 %, le délai de la ré-alimentation solide était plus long ( $p = 0,04$ ), et il y avait plus de gastroparésie (2 v. 0 ;  $p = 0,04$ ) après voie ouverte. La durée moyenne de séjour était plus courte après laparoscopie mais de façon non significative ( $p = 0,65$ ) et aucune ré-admission n'a été nécessaire avec un suivi minimum de 6 mois.

Dans une série rétrospective de 48 patients (NP3) [KOHAN2015] ayant eu une dérivation biliaire isolée ( $n = 6$ ) ou une double dérivation bilio-digestive ( $n = 42$ ) par voie laparoscopique, la morbidité était de 33 % et la mortalité de 2 %. Aucune ré-intervention à distance n'a été nécessaire.

Enfin, une seule étude rétrospective a spécifiquement comparé le stent duodénal ( $n = 43$  patients) à la gastrojéjunostomie par voie laparoscopique ( $n = 58$ ) (NP3) [MIN2017]. Les complications sévères (Clavien Dindo 3-4) étaient plus fréquentes après stent (30 % versus gastrojéjunostomie = 9 %,  $p < 0,015$ ) et la réalimentation plus précoce après stent (délai moyen = 1,9 j versus 3,2 j ;  $p < 0,001$ ). Une amélioration de

l'alimentation orale (appréciée par le score GOOSS) était plus fréquente après gastrojéjunostomie laparoscopique (88 % vs 59 %, p = 0,011). L'évolution de l'albuminémie était significativement meilleure après gastrojéjunostomie (+ 7,5 g/L versus stent = -1,5 g/L, p = 0,002) mais l'évolution pondérale était non significativement différente (stent = + 5,1 kg versus gastrojéjunostomie = -1 kg, p = 0,670). La tolérance à la chimiothérapie était meilleure après gastrojéjunostomie (médiane de durée de traitement sans réduction de dose) 243 j vs stent = 74 j, p = 0,006), se traduisant par une durée de chimiothérapie plus longue (247 j vs stent = 137 j, p = 0,042). Il y a eu davantage de ré-interventions après stent, le plus souvent du fait d'une progression tumorale dans le stent (29 % versus gastrojéjunostomie = 5 %, p = 0,003). La médiane de survie était plus longue après gastrojéjunostomie (220 vs stent = 114 j, p = 0,004).

**E. L'intérêt d'une résection palliative a été évalué dans une seule étude rétrospective incluant 196 patients ayant un cancer du pancréas dont 154 ont eu une double dérivation bilio-digestive (dont 70 patients ayant des métastases à distance) et 42 (tous avec une tumeur localement avancée) ont eu une DPC laissant en place un reliquat tumoral (R2) (NP3) [WALTER2011].**

La mortalité opératoire était respectivement de 4 % et 7 % (NS), le taux de patients recevant une chimiothérapie de 76 % et 71 % (NS) et la survie médiane de 6 et 7,5 mois (NS). En revanche, la qualité de vie à 3 et 6 mois (EORTC QLQ-C30) était meilleure après résection R2.

**F. Une obstruction de l'anse afférente peut survenir après DPC du fait d'une récurrence localisée ou plus rarement de lésions radiales.**

Une série rétrospective (NP4) [ODDEL2010] a analysé les modalités du traitement chirurgical chez 11 patients. Une autre série rétrospective (NP4) [PANNALA2011] a chiffré la prévalence de ce syndrome à 13 % (24 patients sur 186 ayant eu une DPC) et a évalué le traitement endoscopique (dilatation, intubation par prothèse), souvent itératif, chez 15 d'entre eux. Un traitement endoscopique par création d'une dérivation interne prothèse d'apposition posée sous guidage écho-endoscopique, comme décrit dans la chirurgie de l'obésité, ou mixte (stent+ est également possible [MOURADIDES2017] (NP4). Le faible effectif de ces séries et leur caractère hétérogène ne permettent aucune conclusion.

### 9.10.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

La morbi-mortalité immédiate (NP1) du drainage biliaire endoscopique est meilleure que celle de la dérivation biliaire chirurgicale (NP1), en particulier en situation métastatique (NP2). Si l'on utilise des stents biliaires métalliques, les résultats à long terme des 2 techniques sont équivalents. (NP3)

Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de déterminer si, pour une tumeur céphalique, une dérivation chirurgicale programmée doit être uniquement biliaire ou double (biliaire et digestive).

En cas de sténose duodénale isolée, la morbi-mortalité immédiate de la mise en place d'un stent duodénal est plus faible que celle d'une gastrojéjunostomie chirurgicale mais les résultats fonctionnels à distance sont meilleurs en cas de dérivation chirurgicale. (NP2)

La voie d'abord laparoscopique améliore probablement les résultats immédiats de la dérivation digestive chirurgicale (gastrojéjunostomie) par rapport à la laparotomie. (NP4)

Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de codifier (traitement endoscopique ou chirurgical) le traitement de l'obstruction de l'anse afférente après DPC.

### 9.10.3. RECOMMANDATIONS

En cas de maladie métastatique connue, une dérivation biliaire chirurgicale programmée n'est pas recommandée et un drainage par voie endoscopique doit être préféré. (Grade A).

En cas de maladie métastatique connue, une dérivation digestive chirurgicale programmée n'est pas recommandée et un stent duodénal par voie endoscopique doit être préféré. (Grade B).

Une dérivation digestive chirurgicale (si possible par laparoscopie) est une option chez un patient ayant une sténose duodénale, une espérance de vie appréciable de fait d'une maladie localement avancée et un bon état général (avis d'experts).

## 9.11. Question 44 : Quels sont les items minimaux à faire figurer dans le compte rendu opératoire ?

### 9.11.1.SYNTHESE ET CONCLUSIONS DES DONNEES DE LA LITTERATURE

Ces items sont déduits des références sélectionnées pour chacun des chapitres des recommandations concernant la prise en charge chirurgicale ; pour chacun des items sont donnés des éléments nécessaires à la rédaction du compte rendu opératoire. Des éléments sont communs aux pancréatectomies céphaliques et gauches, d'autres sont spécifiques. La présentation permet d'utiliser des fiches-types concernant l'histoire clinique et les comptes rendus opératoires.

### 9.11.2.RECOMMANDATIONS

Plan :

I. Résumé clinique (commun aux 3 interventions).

II. Duodéno pancréatectomie (DPC) pour cancer.

III. Spléno pancréatectomie gauche ou pancréatectomie gauche (SPG/PG) pour cancer.

IV. Duodéno pancréatectomie totale (DPT) ou totalisation de la pancréatectomie.

V. Résumé de l'histoire clinique.

Haut du formulaire

**Sexe :**

M

F

**Age :**

.....

Date du diagnostic

.....

Siège de la tumeur :

tête

crochet

tête+corps

corps

queue

Circonstances du diagnostic

**Ictère inaugural :**

oui

non

• drainage préopératoire

oui

non

- prothèse plastique

oui

non

- prothèse métal non couverte

oui

non

- prothèse métal couverte

oui

non

- drainage trans-hépatique

oui

non

Taux de bilirubine maximum

..... mmol/l

Taux de bilirubine actuel

..... mmol/l

**Diabète :**

oui

non

Diabète « de novo »:

oui

non

Déséquilibre diabète préexistant :

oui

non

**Amaigrissement :**

oui

non

Poids au diagnostic en Kg

..... kg

Perte de poids en Kg

..... kg

Perte de poids en %	..... %		
Taille	.....		
IMC	.....		
Albumine	.....		
Préalbume	.....		
<b>Douleurs solaires :</b>	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
<b>Histologie disponible :</b>	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
<b>Lésion(s) kystique(s) connue(s)</b>	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Préciser (TIPMP ; C.Mucineux...)	.....		
<b>Lésions kystiques découvertes</b>	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Date de la dernière imagerie	.....		
Constatations principales de l'imagerie préopératoire (TDM – IRM) :			
TDM			
Ligament arqué	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Artère hépatique (AH) droite accessoire	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Artère hépatique droite « foie total »	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Lésions pancréatiques diffuses	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
<b>tumeur clairement résécable</b>	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
<b>tumeur borderline</b>	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
<i>Veine mésentérique supérieure</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
<i>Veine porte</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
<i>Carrefour veineux</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
<i>Artère hépatique commune</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Tronc coeliaque	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
<b>tumeur localement avancée</b>	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Carrefour veineux	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
<i>Artère mésentérique supérieure</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
<i>Tronc coeliaque</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
<i>Les 2 troncs artériels</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
IRM			
IRM hépatique	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
IRM pancréatique	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Tumeur primitive : étude du coefficient apparent de diffusion (ADC)			
ADC bas	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
<b>Traitement néo-adjuvant</b>	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
<b>Chimiothérapie</b>	oui	<input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Type de chimiothérapie	.....		
Nombre de cycles	.....		



b) en cas de résection secondaire après traitement néo-adjuvant  
biopsies de la ou des gaines artérielles

<i>AH</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
<i>AMS</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
<i>TC</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
<b>résection en cas de BE+</b>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
<b>palliatif en cas de BE+</b>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
dérivation digestive	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
dérivation biliaire	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>

c) Sections viscérales  
- digestives

conservation pylorique	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
conservation antrale	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
hémi-gastrectomie - biliaires	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
en amont du canal cystique	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
examen extemporané	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
<i>recoupe si BE +</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
<i>prélèvement de bile / bactériologie - pancréatique</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
isthmique	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
corporéale	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
caudale proximale	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
<i>examen extemporané de la tranche</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
<i>recoupe si BE+</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>

d) Dissection vasculaire

circonférentielle de l'axe veineux	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
hémicirconférence droite de l'AMS	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
contrôle électif des APD*	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
hémicirconférence droite du TC	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>

\* APD : artères pancréatico-duodénales

<b>e) Résection(s) vasculaire(s)</b>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
• <b>Résection veineuse</b>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
monobloc... en fin d'exérèse	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
résection latérale	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
résection tronculaire	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>

longueur estimée		..... cm		
siège de la résection				
	VMS	<input type="checkbox"/>		
	Carrefour	<input type="checkbox"/>		
	VP	<input type="checkbox"/>		
Durée du clampage		..... min		
Clampage AMS durant la résection	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
• Résection artérielle	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
	AH	<input type="checkbox"/>		
	AMS	<input type="checkbox"/>		
	TC	<input type="checkbox"/>		
Durée du clampage		..... min		
<b>f) Élargissement viscéral</b>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
mésocôlon	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
côlon droit	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
autre...	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
si autre, préciser	.....			
5. Reconstructions.				
Child classique	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
Imanaga	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
a) reconstruction pancréato-digestive				
APJ	wirsungo-muqueuse	<input type="checkbox"/>		
APJ	intussusceptée	<input type="checkbox"/>		
APG	directe	<input type="checkbox"/>		
APG	intussusceptée	<input type="checkbox"/>		
<i>drainage externe</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
<i>drain perdu</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
b) reconstruction bilio-digestive				
Recoupe VBP	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
Niveau anastomose biliaire :				
À Hépatico-jéjunale	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
À Cholédoco-jéjunale	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
A H J sous la convergence	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
Si particularité anatomique, préciser	.....			
c) reconstruction gastro ou duodéno-jéjunale si conservation pylorique				
Anastomose gastro-jéjunale manuelle		<input type="checkbox"/>		
Anastomose gastro-jéjunale par agrafage		<input type="checkbox"/>		
Anastomose duodeno-jéjunale		<input type="checkbox"/>		

<b>d) épiploplastie</b>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
Plastie de ligament rond	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
<b>e) autres anastomoses</b>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
préciser	.....			
<b>f) reconstructions vasculaires</b>				
Type de reconstruction veineuse				
suture		<input type="checkbox"/>		
patch veineux		<input type="checkbox"/>		
patch péritonéal		<input type="checkbox"/>		
anastomose TT		<input type="checkbox"/>		
greffon veineux		<input type="checkbox"/>		
greffon prothétique		<input type="checkbox"/>		
en cas de section de la veine splénique (VS)				
<i>VS réimplantée</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
<i>VS non réimplantée</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
<i>V gastrique en circuit</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
<i>V mésentérique inférieure en circuit</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
Type de reconstruction artérielle				
anastomose TT			<input type="checkbox"/>	
greffon interposé			<input type="checkbox"/>	
Reconstruction AH par retournement artère splénique			<input type="checkbox"/>	
<b>6. Drainage.</b>				
Drainage	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
	1 drain	<input type="checkbox"/>	2 drains	<input type="checkbox"/>
redon-Blake /JP/lame/autre	.....			
si pas de drainage : motif	.....			
<b>7. Fermeture.</b>				
De la laparotomie	.....			
Des orifices de trocard si mini-invasif	.....			
<b>8. Conclusions.</b>				
Durée opératoire (minutes)	.....			
Pertes sanguines (mL)	.....			
Quantités trans-fusionnelles (CG)	.....			
Analogues de la somatostatine	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
préciser	.....			
<b>9. Traitement de la pièce opératoire.</b>				
encrage des marges	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
orientation de la pièce et repérage des éléments vasculaires (si résection vasculaire)	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
groupes ganglionnaires adressés séparément en anatomie-pathologique	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
si oui quels groupes	.....			

III. Résection pancréatique gauche pour cancer

1. Voie d'abord.

- bi-sous-costale
- médiane
- laparoscopique
- robotique

2. Exploration exhaustive de la cavité abdominale.

- exploration laparoscopique      oui       non
- échographie hépatique      oui       non
- biopsie(s) péritonéale(s)      oui       non

3. Prélèvement des ganglions lombo-aortiques (sous-veineux rénal gauche) et examen extemporané, qu'il existe ou non une (ou des) adénopathie(s) suspecte(s) :

- oui       non
- résection en cas de BE+**      oui       non
- palliatif en cas de BE+**      oui       non
- dérivation digestive      oui       non

4. Résection.

a) Type d'exérèse

- Exérèse centripète**      oui       non
- Exérèse centrifuge**      oui       non
- Section première de l'isthme*      oui       non
- Biopsie extemporanée de la tranche*      oui       non
- Recoupe si BE +*      oui       non
- contrôle premier des vx spléniques*      oui       non
- RAMPS (résection Gerota)**      oui       non
- RAMPS + : surrénalectomie**      oui       non
- Splénectomie**      oui       non

Si conservation splénique : motif .....

b) en cas de résection secondaire après traitement néo-adjuvant  
biopsies de la (ou des) gaine(s) artérielle(s)

- AMS      oui       non
- TC      oui       non
- résection en cas de BE+**      oui       non

c) Dissection vasculaire

- circonférentielle de l'axe veineux      oui       non
- hémicirconférence gauche de l'AMS      oui       non
- hémicirconférence gauche du TC      oui       non
- d) Résection(s) vasculaire(s)**      oui       non

• Résection veineuse	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
monobloc... en fin d'exérèse	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
résection latérale	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
résection tronculaire	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
longueur estimée	..... cm			
siège de la résection				
VMS		<input type="checkbox"/>		
Carrefour		<input type="checkbox"/>		
VP		<input type="checkbox"/>		
Durée du clampage	..... min			
Clampage AMS durant la résection	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
• Résection artérielle	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
TC		<input type="checkbox"/>		
AH		<input type="checkbox"/>		
AMS		<input type="checkbox"/>		
Durée du clampage	..... min			
f) Elargissement viscéral	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
gastrectomie longitudinale	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
gastrectomie subtotale	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
gastrectomie totale	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
angle duodénojejunal	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
mésocôlon	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
côlon angulaire gauche	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
rein gauche	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
autre...	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
si autre, préciser	.....			
5. Traitement de la tranche pancréatique.				
Agrafage	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
Agrafage «seamguard »	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
Suture	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
Ligature élective du CPP	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
procédé de couverture de la tranche	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
<i>ligament rond</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
<i>ligament falciforme</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
<i>épiploon</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
<i>colle biologique</i>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
6. Reconstructions en cas d'élargissement				
a) viscérales				
suture gastrique (agrafage longitudinal)	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>





- digestives				
conservation pylorique	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
conservation antrale	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
hémi-gastrectomie - biliaires	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
en amont du canal cystique	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>

d) en cas de PG après DPC  
**• DPC avec montage type Child (APJ) : résection de l'APJ / agrafage de l'anse**

conservation anastomose biliaire	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
conservation anastomose digestive « débricolage », préciser .....	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>

**• DPC avec APG**

conservation anastomose biliaire	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
conservation anastomose digestive « débricolage », préciser .....	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
Fermeture de la gastrotomie par agrafage	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
Fermeture de la gastrotomie par suture manuelle	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
e) Dissection vasculaire				
circonférentielle de l'axe veineux	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
hémicirconférence droite de l'AMS	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
contrôle électif des APD*	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
hémicirconférence droite du TC	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
hémicirconférence gauche de l'AMS	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
hémicirconférence gauche du TC	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
respect des plexus nerveux				
péri-artériel droit	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
péri-artériel gauche	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>

\* APD : artère pancréatico-duodénale ; AGD : artère gastro-duodénale

**f) Résection(s) vasculaire(s)**      oui            non     

**• Résection veineuse**      oui            non     

monobloc... en fin d'exérèse      oui            non     

résection latérale droite      oui            non     

résection latérale gauche      oui            non     

résection tronculaire      oui            non     

  longueur estimée      ..... cm

  siège de la résection

    VMS     

    Carrefour     

    VP     

Durée du clampage      ..... min

Clampage AMS durant la résection	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
<b>• Résection artérielle</b>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
AH		<input type="checkbox"/>		
AMS		<input type="checkbox"/>		
TC		<input type="checkbox"/>		
Durée du clampage		..... min		
<b>g) Elargissement viscéral</b>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
préciser	.....			
5. Reconstructions.				
a) EN CAS DE DPT « en bloc » ou DPC après PG				
<b>• reconstruction bilio-digestive</b>				
Recoupe VBP	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
Niveau anastomose biliaire :				
À Hépatico-jéjunale	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
À Cholédoco-jéjunale	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
A H J sous la convergence	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
Si particularité anatomique, préciser	.....			
<b>• reconstruction gastro ou duodéno-jéjunale si conservation pylorique</b>				
Anastomose gastro-jéjunale manuelle		<input type="checkbox"/>		
Anastomose gastro-jéjunale par agrafage		<input type="checkbox"/>		
Anastomose duodéno-jéjunale		<input type="checkbox"/>		
<b>• autres anastomoses</b>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
préciser	.....			
<b>• épiplooplastie (couverture vasculaire)</b>	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
b) reconstructions vasculaires/DPT ou totalisations				
Type de reconstruction veineuse				
suture		<input type="checkbox"/>		
patch veineux		<input type="checkbox"/>		
patch péritonéal		<input type="checkbox"/>		
anastomose TT		<input type="checkbox"/>		
greffon veineux		<input type="checkbox"/>		
greffon prothétique		<input type="checkbox"/>		
en cas de section de la veine splénique (VS)				
VS réimplantée	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
VS non réimplantée	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
V gastrique en circuit	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
V mésentérique inférieure en circuit	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
Type de reconstruction artérielle				
Reconstruction par anastomose TT		<input type="checkbox"/>		
Reconstruction par greffon interposé		<input type="checkbox"/>		
Reconstruction de l'AH par retournement de l'artère splénique		<input type="checkbox"/>		

Drainage	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
	1 drain	<input type="checkbox"/>	2 drains	<input type="checkbox"/>
redon-Blake /JP/lame/autre	.....			
si pas de drainage : motif	.....			
7. Fermeture.				
De la laparotomie	<input type="checkbox"/>	.....		
Des orifices de trocard si mini-invasif	<input type="checkbox"/>	.....		
8. Conclusions.				
Durée opératoire (minutes)	.....			
Pertes sanguines (mL)	.....			
Quantités trans-fusionnelles (CG)	.....			
9. Traitement de la pièce opératoire				
encrage des marges	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
orientation de la pièce et repérage des éléments vasculaires (si résection vasculaire)	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
groupes ganglionnaires adressés séparément en anatomie-pathologique	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
si oui, quels groupes	.....			

## 9.12. Question 45 : Évaluation des conséquences fonctionnelles de l'intervention

### 9.12.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### Perte de poids, dénutrition, troubles de l'alimentation

La perte de poids après DPC pour cancer a été analysée dans quelques essais randomisés dédiés à la technique chirurgicale. Un essai randomisé a inclus 101 patients ayant eu une DPC pour ADCP et a évalué le poids postopératoire, exprimé en % du poids préopératoire (NP2) [NIMURA2012] : après DPC avec lymphadénectomie standard (n = 51) et lymphadénectomie étendue (n = 50), le poids était respectivement de  $93 \pm 7 \%$  et  $88 \pm 7 \%$  à 3 mois ( $p < 0,01$ ),  $92 \pm 10 \%$  et  $87 \pm 8 \%$  à 6 mois ( $p < 0,01$ ) et  $93 \pm 13 \%$  et  $89 \pm 10 \%$  à 12 mois (NS) après l'intervention. Dans un essai randomisé ayant inclus 170 patients (dont 90 ayant un ADCP et 44 un cancer péri-ampullaire) ayant eu une DPC avec antrectomie (n = 83) ou conservation du pylore (n = 87), la perte de poids (comparativement au poids préopératoire) n'était pas significativement différente selon le montage, avec une perte de poids médiane de 4 kg à la sortie d'hospitalisation, 5 kg à 3 mois, et 5 kg à 6 mois de la DPC (NP2) [TRAN2004].

À distance et en cas de guérison, le poids se corrige le plus souvent. Chez 245 survivants plus de 5 ans après la DPC, 149 (61 %) étaient signalés un IMC stable ( $+5 \text{ kg/m}^2$ ), 59 (24 %) une baisse de l'IMC ( $> -5 \text{ kg/m}^2$ ) et pour 25 %, une hausse de l'IMC ( $> 5 \text{ kg/m}^2$ ) (NP3) [FONG2017].

La perte de poids après pancréatectomie gauche pour ADCP n'est pas chiffrée dans la littérature sauf chez 40 patients ayant eu une pancréatectomie gauche avec résection du tronc coeliaque (NP3) [HIRANO2010] ; 3 mois après l'intervention, le poids moyen était de 86 % du poids préopératoire et restait stable ensuite jusqu'à 12 mois. L'albuminémie moyenne baissait de 40 g/L avant l'intervention à 34 g/L 3 mois après l'intervention puis se normalisait 6 mois après l'intervention.

Une difficulté à s'alimenter et/ou une perte de poids excessive sont fréquentes et peuvent conduire à une ré-hospitalisation précoce. Dans une étude de cohorte avec évaluation de la qualité de vie chez 47 patients ayant eu une DPC pour ADCP (NP3) [LAITINEN2017], le score moyen attribué aux nausées et vomissements (questionnaire QLQ-C30, valeur dans la population normale = 2) était égal à 2 en préopératoire, s'élevait à 13, trois mois après la DPC, puis était compris entre 8 et 5 de 6 à 18 mois après l'intervention ; 24 mois après la DPC, il était égal à 4.

Dans une revue systématique incluant 15 séries totalisant 26 446 patients (NP2) [FISHER2017], le risque de ré-admission à 30 jours était chiffré à 19 %. Parmi ces réadmissions, 40 % étaient liées à des complications chirurgicales, 30 % à des complications infectieuses et 29 % à des troubles alimentaires et digestifs (perte de poids évolutive, intolérance alimentaire, nausées, vomissements, déshydratation).

#### Insuffisance pancréatique endocrine

Dans une revue systématique (NP2) [BEGER2018], le risque de diabète *de novo* (induit par une pancréatectomie) était de 22 % (91 sur 409) globalement pour les indications bénignes et malignes groupées (95 % CI = 18–26) et de 16 % (25 sur 161) (95 % CI = 10–21) dans les indications malignes.

Le risque de diabète *de novo* est lié au type et à l'étendue de la résection et à la durée du suivi postopératoire. Le risque de diabète *de novo* est probablement plus élevé après PG qu'après DPC.

Dans une étude de cohorte, 179 patients ayant eu une DPC et 78 patients ayant eu une PG ont été interrogés par questionnaire avec un recul médian de 25 mois (extrêmes 6 –89) après DPC et 31 mois (extrêmes 4-89) après PG (NS) (NP3) [BURKHART2015]. Chez les patients ayant eu une DPC, 44 (25 %) patients avaient un diabète préopératoire dont 5 (12 %) ont eu une amélioration de leur diabète et 21 (48 %) ont dû augmenter leur traitement antidiabétique. Parmi les 135 patients sans diabète préopératoire, 24 (18 %) ont développé un diabète *de novo*.

Parmi les 78 patients ayant eu une PG, 23 (29 %) avaient un diabète préopératoire, qui ne s'est amélioré chez aucun après l'intervention et s'est aggravé après résection chez 6 (26 %). Un diabète *de novo* est survenu chez 55 (31 %) ( $p = 0,04$  versus DPC). Une HbA1C  $> 6,0 \%$  et une glycémie à jeun  $> 124 \text{ mg/dL}$  étaient associés à un risque accru de diabète *de novo*.

Une revue systématique (NP3) [SCHOLTEN2018] a colligé 22 études ayant inclus 1 121 patients ayant eu une DPC. Avec un recul compris entre 1 et 10 ans, le risque de diabète *de novo* était en moyenne de 16 % (95 % CI = 12 %–20 %) et s'élevait à 22 en cas de cancer (95 % CI = 14 %–32 %; 11 études). Le pourcentage moyen de diabète insulino-dépendant *de novo* était de 6 % (95 % CI = 4 %-10 %).

Une revue systématique (NP2) [DEBRUIJN2015] a colligé 8 études rapportant le risque de diabète avec 6 mois de suivi après PG pour tumeur : le risque de diabète *de novo* était en moyenne de 14 % (extrêmes 7-28 %). Une évaluation avec davantage de recul n'était pas possible. Le pourcentage moyen de diabète insulino-dépendant parmi les patients avec diabète *de novo* était de 77 % (soit 11 % de l'ensemble des patients).

Dans une étude ayant apprécié l'évolution de la fonction endocrine chez 61 patients non-diabétiques après PG avec un recul médian de 26 mois, 22 patients (36 %) ont développé un diabète *de novo* avec un délai médian de 8 mois (de 0,5 à 42 mois) après l'intervention ; 31 des 39 autres ont développé des anomalies du métabolisme du glucose (élévation de la glycémie à jeun et/ou de l'hémoglobine glyquée). En analyse multivariée, une HBA1c pré-opératoire  $\geq 5,7$  % (odds ratio = 15,6,  $p < 0,001$ ) et un pourcentage de volume de parenchyme réséqué (évalué par TDM)  $> 44$  % (odds ratio = 11,3,  $p < 0,004$ ) étaient des facteurs de risque indépendants de diabète *de novo* (NP3) [SHIRAKAWA2012].

La fonction endocrine après DPC ne semble pas influencée par le type d'anastomose pancréatique. Dans un essai randomisé ayant comparé les 2 montages (120 pancréatico-jéjunales et 98 pancréaticogastriques) (NP3) [KECK2016], les pourcentages de patients diabétiques, la répartition de leur traitement (régime, antidiabétiques oraux et insuline) ainsi que les doses quotidiennes d'insuline n'étaient pas différents entre les 2 bras.

Le risque de diabète *de novo* est évolutif avec le temps (NP3) [LIM2016]. Dans une cohorte de 178 patients non diabétiques ayant eu une pancréatectomie (159 DPC et 150 résections pour cancer), 28 (16 %) ont développé un diabète *de novo* pendant les 1 000 premiers jours postopératoires, dont 7 dans le premier mois, 8 au cours des deuxième et troisième mois, et 13 au-delà du troisième mois.

### **Insuffisance pancréatique exocrine**

Dans une revue systématique ayant colligé 1 245 patients dont 964 analysables pour la fonction exocrine (NP2) [BEGER2018], le risque d'insuffisance exocrine induite par l'intervention était de 49 % (80 sur 163) globalement dans les indications malignes groupées (95 % CI = 41–57). Cette insuffisance exocrine peut être infraclinique ou responsable de symptômes (diarrhée, perte de poids, déficit en vitamine liposolubles) (NP3) [SABATER2016].

Dans des recommandations concernant la prise en charge de l'insuffisance exocrine après pancréatectomie (NP3) [SABATER2016], il a été considéré que le diagnostic d'IPE pouvait être clinique ou paraclinique. En particulier, un test thérapeutique utilisant des extraits pancréatiques sous forme de gélules gastro-résistantes est accepté, les explorations fonctionnelles pouvant être utilisées en deuxième intention en cas de diagnostic pas clair (NP4) [GIANOTTI2018].

Le dosage de l'élastase fécale apprécie moins bien l'importance de la stéatorrhée (NP3) [BENINI2013] [HALLORAN2011] que la mesure des lipides dans les selles ou du coefficient d'absorption des lipides. En effet, d'autres mécanismes que la diminution des sécrétions exocrines pancréatiques (déconjugaison des sels biliaires, pullulation microbienne) peuvent expliquer la stéatorrhée (NP3) [PHILLIPS2015].

Dans une cohorte de 40 patients ayant eu une pancréatectomie pour cancer (dont 37 DPC) (NP3) [HALLORAN2011], un coefficient d'absorption des graisses  $< 93$  % était présent chez 67 % des patients et une diminution de l'élastase fécale  $< 200$  microg/g chez 83 % des patients à 6 mois de l'intervention. Douze mois après l'intervention, les pourcentages étaient respectivement de 55 % et 85 %. La sensibilité, spécificité, VPP, VPN et précision diagnostique du dosage d'élastase fécale pour le diagnostic de coefficient des graisses  $< 93$  % étaient respectivement de 91 %, 35 %, 70 %, 71 % et 70 %. Il n'y avait pas de corrélation entre le coefficient d'absorption des graisses et la concentration d'élastase fécale. L'IMC et les symptômes étaient non influencés par le coefficient des graisses  $< 93$  %. Le nombre quotidien moyen (IC 95 %) de selles par jour était 2,2 (1–3,4) à 6 semaines ; 2,2 (1,2–2,7) à 3 mois ; 2,3 (1,1–2,5) à 6 mois et 2,2 (1,3–3,3) 12 mois après chirurgie (NS). Parmi tous les items analysés pour évaluer la qualité de vie, seule l'insomnie était plus fréquente en cas de coefficient d'absorption des graisses  $< 93$  % ( $p = 0,0012$ ).

Le risque d'insuffisance exocrine est lié au type de résection et à la durée du suivi postopératoire. Après DPC, le risque d'insuffisance exocrine est plus élevé qu'après PG, du fait des effets cumulés de la maladie sous-jacente, de la résection duodéno-pancréatique et d'une éventuelle sténose de l'anastomose pancréatico-digestive. Le rôle du type d'anastomose est incertain.

Le cancer du pancréas, surtout s'il est céphalique, peut induire une insuffisance exocrine qui tend à s'accroître spontanément ; la dégradation de la fonction exocrine est plus nette encore après chirurgie et s'aggrave avec le temps (NP3) [SIKKENS2014].

Dans des recommandations concernant la prise en charge de l'insuffisance exocrine après chirurgie pancréatique (NP3) [SABATER2016], l'incidence de l'insuffisance exocrine après DPC pour cancer était chiffrée de 64 % à 100 % versus 0 à 42 % après PG pour cancer.

Une étude de cohorte a évalué 26 patients ayant eu une DPC avec anastomose pancréatico-jéjunale dans un délai médian de 52 mois (extrêmes 3-76 mois) en mesurant l'élastase fécale et en étudiant la perméabilité de l'anastomose par IRM avec stimulation par secrétine. Tous les patients avaient une insuffisance exocrine qui était sévère chez 24 (92 %). Dix-huit patients (69 %) avaient une diarrhée modérée à sévère. Les plus basses concentrations d'élastase fécale étaient observées après DPC pour pancréatite chronique ou ADCP. L'IRM était interprétable chez 23 patients dont 5 (22 %) et 6 (26 %) avaient une anastomose totalement ou partiellement obstruée respectivement, ou parfaitement perméable chez 5 autres (22 %) qui avaient tous les 5 les plus hautes valeurs d'élastase fécale.

L'influence du type d'anastomose (pancréatico-jéjunale ou pancréatico-gastrique) sur la fonction exocrine après DPC est mal connue. Dans un essai randomisé ayant comparé les 2 montages (NP2) [KECK2016], la prise d'enzymes pancréatiques a été évaluée 6 et 12 mois après l'intervention chez 149 patients ayant eu une DPC avec PJ et 320 malades ayant eu une DPC avec PG. En préopératoire, 9 % et 8 % des patients prenaient respectivement des extraits pancréatiques avant l'intervention ; ces taux s'élevaient ensuite à 89 % (n = 108) et 72 % (n = 103) (p < 0,01) 6 mois après la DPC, mais la différence s'estompait à 12 mois (81 % (n = 82) et 72 % (n = 88), p = 0,11). La dose quotidienne d'enzymes ne différait pas entre les groupes.

Dans une série de 83 patients ayant eu un dosage d'élastase fécale avant une pancréatectomie gauche (toutes indications confondues), ce dosage était normal dans 85 % des cas (70 % = 7/10 en cas d'adénocarcinome pancréatique (NP3) [SPEICHER2010]. Parmi les 70 patients qui avaient un dosage normal en préopératoire, le pourcentage de ceux qui avaient un nouveau dosage normal à 3 mois, 12 mois et 24 mois était respectivement de 82 % (95 % CI = 70 %- 91 %), 92 % (95 % CI = 82 %- 98 %) et 100 %.

Le risque d'insuffisance exocrine est évolutif avec le temps (NP3) [LIM2016]. Dans une cohorte de 217 patients ayant eu une pancréatectomie (159 DPC ; 150 résections pour cancer), 97 (45 %) ont développé une insuffisance exocrine pendant les 1 000 premiers jours postopératoires, dont 20 dans le premier mois, 29 au cours des deuxième et troisième mois, et 45 au-delà du troisième mois.

### **Diarrhée motrice et autres conséquences fonctionnelles**

Une diarrhée motrice peut s'installer après une pancréatectomie surtout si elle a comporté une dissection importante de la région coelio-mésentérique.

Dans une étude de cohorte avec évaluation de la qualité de vie chez 47 patients ayant eu une DPC pour ADCP (NP3) [LAITINEN2017], le score moyen attribué à la diarrhée (questionnaire QLQ-C30, valeur dans la population normale < 5) était égal à 7 en préopératoire, restait compris entre 17 et 19 de 3 à 18 mois après l'intervention ; 24 mois après la DPC, il était égal à 13.

Après DPC associée à un curage ganglionnaire extensif, la prévalence de la diarrhée est plus importante qu'après DPC avec curage régional (voir Q3). Dans un essai randomisé ayant inclus 79 patients avec ADCP (NP2) [FARNELL2005] ayant eu une DPC avec lymphadénectomie standard (n = 40, dont 24 évalués au plan fonctionnel) ou étendue (n = 39, dont 19 évalués au plan fonctionnel), le nombre de patients signalant à 4 mois « beaucoup » de diarrhée était significativement plus élevé après lymphadénectomie étendue (42 % versus 8 %, p = 0,01) mais cette différence disparaissait à 8 mois (11 % versus 11 % ; NS) et 14 mois (15 % versus 0 %, NS). À 4 mois, des selles impérieuses étaient décrites chez 53 % des patients ayant eu une lymphadénectomie étendue versus 9 % après lymphadénectomie standard (p = 0,002) mais cette différence disparaissait à 8 mois (22 % versus 16 % respectivement, NS) et 14 mois (15 % versus 6 % respectivement).

Dans un deuxième essai randomisé ayant inclus 101 patients avec ADCP (NP2) [NIMURA2012] ayant eu une DPC avec lymphadénectomie standard (n = 51) ou avec étendue (n = 50), le nombre de patients signalant une diarrhée « modérée » ou « sévère » (*versus* « occasionnelle » ou absente) était significativement plus élevée à 3 et 6 mois ( $p < 0,01$ ) après lymphadénectomie étendue mais cette différence disparaissait à 12 mois.

L'abord premier de l'AMS augmente le risque de diarrhée après DPC. Une méta-analyse (NP3) [NEGOI2017] ayant inclus un essai randomisé contrôlé et 13 études comparatives totalisant 640 patients avec abord premier de l'AMS (toutes techniques confondues) versus 514 avec abord standard, a objectivé une augmentation de la prévalence de la diarrhée en postopératoire (OR 1,91 (1,08-3,40) ;  $p = 0,03$ ) mais la durée de la diarrhée n'a pas été précisée.

Après pancréatectomie gauche, la prévalence de la diarrhée est probablement faible mais mal connue, sauf chez les patients ayant eu une pancréatectomie gauche avec résection du tronc coeliaque. Dans une série de 40 patients évalués avec un recul médian de 39 mois (extrêmes 3–122) après l'intervention, 15 (38 %) patients n'avaient pas de diarrhée, 5 prenaient occasionnellement des ralentisseurs du transit et 20 en prenaient quotidiennement (lopéramide = 80 % ou opioïdes = 20 %) (NP3) [HIRANO2010].

La DPC peut, du fait de l'existence d'une anastomose biliodigestive, se compliquer d'angiocholite à répétition. Dans une étude rétrospective de 155 patients ayant une DPC (NP3) [UEDA2017], 21 patients (19 %) ont développé au moins 3 angiocholites dans la première année suivant la DPC, dont 10 (5 %) avaient une sténose anastomotique (traitée par voie endoscopique ou percutanée).

Les complications postopératoires chez le sujet âgé opéré d'un cancer du pancréas sont fréquentes (30 % après 75 ans), surtout chez les patients très âgés et avec un index de comorbidité élevé [TAN2016] (NP3). Ces complications gériatriques majorent le risque d'autres complications postopératoires. Ces complications postopératoires gériatriques doivent être prévenues par une évaluation de la comorbidité préopératoire et de l'état fonctionnel cognitif.

### **Stéatose hépatique**

Une stéatose hépatique, le plus souvent diagnostiquée sur la TDM postopératoire, peut compliquer tous les types de pancréatectomie pour cancer, mais elle est plus fréquente après DPC et pancréatectomie totale.

Dans une série rétrospective de 102 patients ayant eu une pancréatectomie de type et d'indications variées (NP3) [OKAMURA2012], 32 patients ont développé une stéatose hépatique. En analyse univariée, le risque de stéatose était plus élevé après pancréatectomie pour ADCP (27/63 versus 5/39 autres indications,  $p < 0,01$ ) après DPC qu'après PG (30/67 versus 1/28,  $p < 0,01$ ), après résection vasculaire associée (18/33 versus 14/69  $p < 0,01$ ), d'amaigrissement marqué ( $> 3 \text{ kg/m}^2$ ) (17/26 versus 15/76,  $p = 0,05$ ), d'absence d'insulinothérapie postopératoire (29/79 versus 3/23 si insulinothérapie,  $p = 0,04$ ), d'insuffisance pancréatique exocrine postopératoire traitée (29/64 versus 3/38,  $p < 0,01$ ) et de traitement anti-diarrhéique postopératoire (19/32 versus 13/70,  $p < 0,01$ ). En analyse multivariée, l'absence d'insulinothérapie postopératoire ( $p < 0,01$ ) et un amaigrissement ( $> 3 \text{ kg/m}^2$ ) étaient des facteurs de risque indépendants de stéatose.

Dans une série de 43 patients ayant eu une PT (NP3) [HATA2016], 16 (37 %) ont développé une stéatose hépatique diagnostiquée en TDM, associée à une baisse de l'albuminémie (31 g/L (21–39) versus 35 g/L (21–43) sans stéatose,  $p = 0,023$ ) et de l'IMC (-17 % versus -10 %,  $p < 0,05$ ). En analyse multivariée, la stéatose était plus fréquente chez les femmes ( $p = 0,002$ ) et en cas d'hypoalbuminémie à un mois ( $p = 0,003$ ).

### **Qualité de vie**

Elle est diminuée en cas de gastroparésie ou de diarrhée gênante.

Dans un essai randomisé ayant comparé la prévalence de la gastroparésie après DPC selon le site de l'anastomose gastrojéjunale (précolique ou rétrocolique), il n'y avait pas de différence du taux de gastroparésie et de qualité de vie en fonction du site de l'anastomose. En revanche, la survenue d'une gastroparésie diminuait la qualité de vie appréciée 2 semaines après l'intervention [ESHUIS2015] (NP2).

Dans une étude ayant évalué 245 patients survivants au moins 5 ans (extrêmes 5 à 21 ans) après la DPC, la qualité de vie appréciée par le questionnaire EORTC QLQ-C30 était meilleure que dans la population générale appariée selon l'âge et le sexe (NP3) [FONG2017] mais elle diminuait en cas d'âge élevé à l'intervention. Un diabète *de novo* était apparu chez 11 % des patients ; 50 % prenaient des extraits pancréatiques, 55 % des anti-sécrétoires gastriques et 29 % prenaient les deux.

### Cas particulier de la pancréatectomie totale

Une pancréatectomie totale peut être indiquée en cas d'ADCP occupant toute la glande pancréatique ou de maladie sous-jacente diffuse (TIPMP), ou pour des raisons techniques (suppression du risque de fistule pancréatique en cas de pancréatectomie avec reconstruction artérielle).

La pancréatectomie totale crée une insuffisance endocrine complète particulière par des difficultés d'équilibration. Dans une revue systématique de la littérature (NP3) [MAKER2017] ayant colligé 7 études totalisant 464 patients, 80 % des patients ont développé des hypoglycémies dont 40 % des hypoglycémies sévères avec perte de connaissance. La mortalité liée au diabète variait de 0 % à 8 % et la morbidité de 25 % à 45 %. Une éducation diabétique, l'utilisation d'insuline lente recombinante, l'utilisation de capteurs de glycémie en temps réel, et si nécessaire une perfusion continue d'insuline et l'utilisation en urgence de glucagon peuvent être utiles pour minimiser les conséquences de ce diabète.

La pancréatectomie totale crée également une insuffisance exocrine totale et une diarrhée qui persiste pendant plusieurs années. Dans une série rétrospective de 56 patients dont 25 ont été évalués par un questionnaire (NP3) [BARBIER2013], le nombre médian de selles par 24 heures était de 2 (extrêmes 1 à 5) avec un recul médian de 66 mois (extrêmes 7-168). Dans une série de 81 patients évalués par un questionnaire de qualité de vie (EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-30 PAN26), la qualité de vie était altérée par de la diarrhée et ceci jusqu'à 4 ans après l'intervention (NP3) [HARTWIG2015].

Le montage chirurgical après DPT (anastomose hépatico-jéjunale et gastro-jéjunale) est ulcérogène. En l'absence de prévention par IPP, 25 % des patients développent des ulcères gastrojéjunaux précoces ou tardifs, parfois compliqués (hémorragie, perforation), qui peuvent être prévenus efficacement par la prise permanente d'IPP dans une série rétrospective de 55 patients (NP3) [BARBIER2013].

#### 9.12.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Après DPC pour cancer, la perte de poids est en moyenne de 10 % à 3 mois et 6 mois, et 8 % à 1 an (NP1). La perte de poids à 3 et 6 mois est plus importante en cas de lymphadénectomie étendue versus lymphadénectomie régionale (NP1). À distance (5 ans), le poids est corrigé chez environ 60 % des malades. (NP3)

Une ré-admission pour difficulté alimentaire (perte de poids évolutive, intolérance alimentaire, nausées, vomissements, déshydratation) survient dans le premier mois suivant l'hospitalisation chez environ 7 % des patients. (NP4)

Le risque de diabète *de novo* après DPC (NP4) et après PG est respectivement d'environ 20 % et 30 % (NP3). Chez les patients ayant un diabète pré-existant et récent et traités par DPC, environ 10 % voient leur diabète s'améliorer ou disparaître (NP3). Le risque de diabète augmente avec le recul vis-à-vis de l'intervention (NP3).

En fonction des critères diagnostiques utilisés, l'incidence de l'insuffisance exocrine après DPC pour cancer est chiffrée de 64 % à 100 % (en moyenne environ 75 %) versus 0 à 42 % (en moyenne 10-15 %) après PG pour cancer (NP3). Le risque d'insuffisance exocrine augmente avec le temps. (NP3)

Après DPC, une diarrhée motrice, se traduisant par des selles impérieuses, est observée à 4 mois de l'intervention chez environ 50 % des patients ayant eu une lymphadénectomie étendue versus 10 % après lymphadénectomie standard ( $p = 0,002$ ) mais la symptomatologie et la différence de résultats entre les deux types de curage diminuent à 8 mois (environ 20 %) et à 14 mois (environ 10 %) (NP2). Un abord premier de l'A mésentérique supérieure augmente le risque de diarrhée motrice (NP3).

L'insuffisance exocrine et la diarrhée motrice sont les mécanismes principaux mais non exclusifs de la diarrhée après pancréatectomie (NP3)

Une stéatose hépatique est fréquente après DPC pour cancer mais elle n'a pas de retentissement clinique (NP3).

La duodéno pancréatectomie totale crée une insuffisance endocrine complète particulière par des difficultés d'équilibration, avec en particulier, un risque accru d'hypoglycémies et une diarrhée responsable d'une altération de la qualité de vie (NP3)

Les complications postopératoires chez le sujet âgé opéré d'un cancer du pancréas sont fréquentes (30 % après 75 ans), surtout chez les patients très âgés et avec un index de comorbidité élevé. Ces complications gériatriques majorent le risque d'autres complications post-opératoires (NP3).

En cas de spléno pancréatectomie, les mesures de prophylaxie anti-infectieuse ad hoc et une prévention adaptée de la maladie thrombo-embolique doivent être réalisées (NP3).

### 9.12.3.RECOMMANDATIONS

Le dépistage et le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine après pancréatectomie pour cancer sont recommandés. (Grade B).

Le dépistage et le traitement d'une dénutrition après pancréatectomie pour cancer sont recommandés. (Grade B).

Pour le diagnostic d'insuffisance exocrine postopératoire, il est recommandé d'utiliser des explorations fonctionnelles (la plus simple est le dosage de l'élastase fécale) ou un test thérapeutique (enzymes pancréatiques). (Grade B).

Après DPC, il est recommandé de dépister par l'interrogatoire et de traiter par ralentisseurs du transit une diarrhée motrice, surtout si la DPC a comporté une résection vasculaire ou si le traitement par extraits pancréatiques seul n'est pas efficace sur la diarrhée. (Grade B).

Après duodéno-pancréatectomie totale, il est recommandé de prévenir la dénutrition (Grade C), d'équilibrer le diabète en limitant particulièrement le risque d'hypoglycémie (Grade C).

Il est recommandé de prévenir les ulcères sur l'anastomose gastro- ou duodéno-jéjunale après duodéno pancréatectomie par la prise d'IPP ; cette prévention doit être permanente et définitive après duodéno pancréatectomie totale (avis d'experts).

## 9.13. Références bibliographiques

### Références question 36 :

[ADAMS2012] Adams MA, Anderson MA, Myles JD, Khalatbari S, Scheiman JM. Self-expanding metal stents (SEMS) provide superior outcomes compared to plastic stents for pancreatic cancer patients undergoing neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(4):309-13.

[AIDA2014] Aida T, Furukawa K, Suzuki D, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, et al. Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Surgery*. 2014;155(1):124-33.

[ANDRIULI2007] Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1781-8

[ARENDS2016] Arends J, et al., ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients, *Clinical Nutrition* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>

[ARIMA2018] Arima K, Yamashita YI, Hashimoto D, Nakagawa S, Umezaki N, Yamao T, et al. Clinical usefulness of postoperative C-reactive protein/albumin ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2018 Jul;216(1):111-115

[ARTIFON2012] Artifon EL, Aparicio D, Paione JB, Lo SK, Bordini A, Rabello C et al. Biliary drainage in patients with unresectable, malignant obstruction where ERCP fails: endoscopic ultrasonography-guided choledochoduodenostomy versus percutaneous drainage. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Oct;46(9):768-74.

[ASAOKA2016] Asaoka T, Miyamoto A, Maeda S, Tsujie M, Hama N, Yamamoto K et al. Prognostic impact of preoperative NLR and CA19-9 in pancreatic cancer. *Pancreatol*. 2016 May-Jun;16(3):434-40.

[ASARI2016] Asari S, Matsumoto I, Toyama H, Shinzeki M, Goto T, Ishida J, et al. Preoperative independent prognostic factors in patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma following curative resection: the neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios. *Surgery Today*. 2016;46(5):583-92.

[BACHMANN2008] Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(7):1193-201.

[BANG2018] Bang JY, Navaneethan U, Hasan M, Hawes R, Varadarajulu S. Stent placement by EUS or ERCP for primary biliary decompression in pancreatic cancer: a randomized trial (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2018;88(1):9-17.

[BEN2015] Ben Q, An W, Wang L, Wang W, Yu L, Yuan Y. Validation of the pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of overall survival in a cohort of

patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*. 2015 Apr;44(3):471-7. doi: 10.1097/MPA.0000000000000271.

[CARLI2005] Carli F, Zavorsky GS. Optimizing functional exercise capacity in the elderly surgical population. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005 Jan;8(1):23-32.

[CARRARA2017] Carrara G, Pecorelli N, De Cobelli F, Cristel G, Damascelli A, Beretta L, et al. Preoperative sarcopenia determinants in pancreatic cancer patients. *Clin Nutr*. 2017 Dec;36(6):1649-1653

[CHAWLA2018] Chawla A, Huang TL, Ibrahim AM, Hardacre JM, Siegel C, Ammori JB. Pretherapy neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio do not predict survival in resectable pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2018 May;20(5):398-404

[CHOI2018] Choi MH, Yoon SB, Lee K, Song M, Lee IS, Lee MA, et al. Preoperative sarcopenia and post-operative accelerated muscle loss negatively impact survival after resection of pancreatic cancer *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018 Apr;9(2):326-334

[CONIO2018] Conio M, Mangiavillano B, Caruso A, Filiberti RA, Baron TH, De Luca L et al. Covered versus uncovered self-expandable metal stent for palliation of primary malignant extrahepatic biliary strictures: a randomized multicenter study. *Gastrointest Endosc*. 2018 Aug;88(2):283-291

[CRIPPA2016] Crippa S, Cirocchi R, Partelli S, Petrone MC, Muffatti F, Renzi C, et al. Systematic review and meta-analysis of metal versus plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable periampullary or pancreatic head tumors. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(9):1278-85.

[DECKER2011] Decker C, Christein JD, Phadnis MA, Wilcox CM, Varadarajulu S. Biliary metal stents are superior to plastic stents for preoperative biliary decompression in pancreatic cancer. *Surg Endosc*. 2011;25(7):2364-7.

[DEPASTENA2018] De Pastena M, Marchegiani G, Paiella S, Malleo G, Ciprani D, Gasparini C, et al. Impact of preoperative biliary drainage on postoperative outcome after pancreaticoduodenectomy: An analysis of 1500 consecutive cases. *Dig Endosc*. 2018;30(6):777-784.

[DHIR2015] Dhir V, Itoi T, Khashab MA, Park DH, Yuen Bun Teoh A, Attam R, et al. Multicenter comparative evaluation of endoscopic placement of expandable metal stents for malignant distal common bile duct obstruction by ERCP or EUS-guided approach. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(4):913-23.

[ELLIS2011] Ellis G et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7:CD006211

[ESHUIS2010] Eshuis WJ, van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, Kuipers EJ, et al. Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage. *Ann Surg*. 2010;252(5):840-9.

- [EUSCHER2007] Euscher ED, Marsh WL Jr, Lucas JG, Frankel WL. Histologic and immunohistochemical changes in the stented common bile duct. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2007
- [FANG2013] Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. *Br J Surg*. 2013;100(12):1589-96.
- [FONG2016] Fong ZV, McMillan MT, Marchegiani G, Sahara K, Malleo G, De Pastena M, et al. Discordance Between Perioperative Antibiotic Prophylaxis and Wound Infection Cultures in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *JAMA Surg*. 2016;151(5):432-9.
- [FUJII2015] Fujii T, Yamada S, Suenaga M, Kanda M, Takami H, Sugimoto H, et al. Preoperative internal biliary drainage increases the risk of bile juice infection and pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a prospective observational study. *Pancreas*. 2015;44(3):465-70
- [GADE2016] Gade J, Levring T, Hillingsø J, Hansen CP, Andersen JR. The Effect of Preoperative Oral Immunonutrition on Complications and Length of Hospital Stay After Elective Surgery for Pancreatic Cancer--A Randomized Controlled Trial. *Nutr Cancer*. 2016;68(2):225-33.
- [GARCEA2011] Garcea G, Ladwa N, Neal CP, Metcalfe MS, Dennison AR, Berry DP. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with reduced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg*. 2011;35(4):868-72.
- [GARDNER2016] Gardner TB, Spangler CC, Byanova KL, Ripple GH, Rockacy MJ, Levenick JM, et al. Cost-effectiveness and clinical efficacy of biliary stents in patients undergoing neoadjuvant therapy for pancreatic adenocarcinoma in a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(3):460-6.
- [GAVAZZI2016] Gavazzi F, Ridolfi C, Capretti G, Angiolini MR, Morelli P, Casari E, Role of preoperative biliary stents, bile contamination and antibiotic prophylaxis in surgical site infections after pancreaticoduodenectomy *BMC Gastroenterol*. 2016 Mar 31;16:43
- [GIANOTTI2002] Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V, et al. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*. 2002;122(7):1763-70.
- [GIANOTTI2018] Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, Hackert T, Conlon K, Gerritsen A, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2018;164(5):1035-1048.
- [GLAZER2016] 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*. 2016;160(5):1288-1293.
- [HAAPAMAKI2015] Haapamäki C, Seppänen H, Udd M, Juuti A, Halttunen J, Kiviluoto T, et al. Preoperative biliary decompression preceding pancreaticoduodenectomy with plastic or self-expandable metallic stent. *Scand J Surg*. 2015;104(2):79-85.
- [HAMZA2015] Hamza N, Darwish A, O'Reilly DA, Denton J, Sheen AJ, Chang D, et al. Perioperative Enteral Immunonutrition Modulates Systemic and Mucosal Immunity and the Inflammatory Response in Patients With Periampullary Cancer Scheduled for Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Clinical Trial. *Pancreas*. 2015;44(1):41-52.
- [JOGLEKAR2015] Joglekar S, Asghar A, Mott SL, Johnson BE, Button AM, Clark E, Sarcopenia is an independent predictor of complications following pancreatectomy for adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2015 May;111(6):771-5.
- [KANDA2011A] Kanda M, Fujii T, Kodera Y, Nagai S, Takeda S, Nakao A. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2011;98(2):268-74.
- [KAWAKUBO2012] Kawakubo K, Isayama H, Nakai Y, Togawa O, Sasahira N, Kogure H, et al. Risk factors for pancreatitis following transpapillary self-expandable metal stent placement. *Surg Endosc*. 2012;26(3):771-6.
- [KAWAKUBO2016] Kawakubo K, Kawakami H, Kuwatani M, Kubota Y, Kawahata S, Kubo K, et al. Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy vs. transpapillary stenting for distal biliary obstruction. *Endoscopy*. 2016;48(2):164-9.
- [KHASHAB2014] Khashab MA, Valeshabad AK, Afghani E, Singh VK, Kumbhari V, Messallam A, A comparative evaluation of EUS-guided biliary drainage and percutaneous drainage in patients with distal malignant biliary obstruction and failed ERCP. *Dig Dis Sci*. 2015 Feb;60(2):557-65
- [KONDO2013] Kondo K, Chijiwa K, Ohuchida J, Kai M, Fujii Y, Otani K, et al. Selection of prophylactic antibiotics according to the microorganisms isolated from surgical site infections (SSIs) in a previous series of surgeries reduces SSI incidence after pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreatic Sci*. 2013;20(3):286-93.
- [LAI2014] Lai EC, Lau SH, Lau WY. The current status of preoperative biliary drainage for patients who receive pancreaticoduodenectomy for periampullary carcinoma: a comprehensive review. *Surgeon*. 2014;12(5):290-6.
- [LASSEN2012] Lassen K1, Coolsen MM, Slim K, Carli F, de Aguilar-Nascimento JE, Schäfer M, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr*. 2012;31(6):817-30.
- [LAWRENCE2006] Lawrence C, Howell DA, Conklin DE, Stefan AM, Martin RF. Delayed pancreaticoduodenectomy for cancer patients with prior ERCP-placed, nonforeshortening, self-expanding

- metal stents: a positive outcome *Gastrointest Endosc.* 2006 May;63(6):804-7.
- [LENG2014] Leng JJ, Zhang N, Dong JH. Percutaneous transhepatic and endoscopic biliary drainage for malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis *World J Surg Oncol.* 2014;12(1):272
- [LIN2016] Lin H, Li S, Liu X. The safety and efficacy of nasobiliary drainage versus biliary stenting in malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Nov;95(46):e5253.
- [LIU2018] Liu P, Lin H, Chen Y, Wu YS, Tang M, Liu C. Comparison of Metal and Plastic Stents for Preoperative Biliary Drainage in Resectable and Borderline Resectable Periapillary Cancer: A Meta-Analysis and System Review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018 Sep;28(9):1074-1082.
- [MARTINEZ-TAPIA2017] Martinez-Tapia C et al, *Eur J Cancer* 83 (2017) 211-219
- [MOHAMMED2014] Mohammed S, Evans C, VanBuren G, Hodges SE, Silberfein E, Artinyan A, et al. Treatment of bacteriobilia decreases wound infection rates after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2014;16(6):592-8.
- [MURAKAMI2015] Murakami Y, Uemura K, Hashimoto Y, Kondo N, Nakagawa N, Sasaki H, et al. Does preoperative biliary drainage compromise the long-term survival of patients with pancreatic head carcinoma? *J Surg Oncol.* 2015;111(3):270-6.
- [NAMM2017] Namm JP, Thakrar KH, Wang CH, Stocker SJ, Sur MD, Berlin J, A semi-automated assessment of sarcopenia using psoas area and density predicts outcomes after pancreaticoduodenectomy for pancreatic malignancy *J Gastrointest Oncol.* 2017 Dec;8(6):936-944
- [NEMER2017] Nemer L, Krishna SG, Shah ZK, Conwell DL, Cruz-Monserrate Z, Dillhoff M, Predictors of Pancreatic Cancer-Associated Weight Loss and Nutritional Interventions. *Pancreas.* 2017 Oct;46(9):1152-1157
- [NISHIDA2016] Nishida Y, Kato Y, Kudo M, Aizawa H, Okubo S, Takahashi D, Preoperative Sarcopenia Strongly Influences the Risk of Postoperative Pancreatic Fistula Formation After Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2016 Sep;20(9):1586-94
- [OKAMURA2017] Okamura K, Tanaka K, Miura T, Nakanishi Y, Noji T, Nakamura T, et al. Randomized controlled trial of perioperative antimicrobial therapy based on the results of preoperative bile cultures in patients undergoing biliary reconstruction. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24(7):382-393.
- [OLSSON2017] Olsson G, Frozanpor F, Lundell L, Enochsson L, Ansgore C, Del Chiaro M et al. Preoperative biliary drainage by plastic or self-expandable metal stents in patients with periampullary tumors: results of a randomized clinical study. *Endosc Int Open.* 2017 Sep;5(9):E798-E808
- [ONESTI2016] Onesti JK, Wright GP, Kenning SE, Tierney MT, Davis AT, Doherty MG. Sarcopenia and survival in patients undergoing pancreatic resection. *Pancreatology.* 2016 Mar-Apr;16(2):284-9.
- [ONG2008] Ong SL, Garcea G, Thomasset SC, Mann CD, Neal CP, Abu Amara M, Surrogate markers of resectability in patients undergoing exploration of potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2008 Jun;12(6):1068-73
- [PAIK2018] Paik WH, Lee TH, Park DH, Choi JH, Kim SO, Jang S, et al. EUS-Guided Biliary Drainage Versus ERCP for the Primary Palliation of Malignant Biliary Obstruction: A Multicenter Randomized Clinical Trial [published erratum appears in *Am J Gastroenterol.* 2018 Oct;113(10):1566]. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(7):987-997.
- [PARK2018] Park JK, Woo YS, Noh DH, Yang JI, Bae SY, Yun HS, et al. Efficacy of EUS-guided and ERCP-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction: prospective randomized controlled study. *Gastrointest Endosc.* 2018;88(2):277-282
- [PAUSCH2012] Pausch T, Hartwig W, Hinz U, Swolana T, Bundy BD, Hackert T, Cachexia but not obesity worsens the postoperative outcome after pancreatoduodenectomy in pancreatic cancer. *Surgery.* 2012 Sep;152(3 Suppl 1):S81-8.
- [PECORELLI2016] Pecorelli N, Carrara G, De Cobelli F, Cristel G, Damascelli A, Balzano G, et al. Effect of sarcopenia and visceral obesity on mortality and pancreatic fistula following pancreatic cancer surgery. *Br J Surg.* 2016;103(4):434-42.
- [SALIBA2000] Saliba D. et al, *Journals of Gerontology series A Biological Sciences/ Medical Sciences* 2000
- [SAUVANET2015] Sauvanet A, Boher JM, Paye F, Bachellier P, Sa Cuhna A, Le Treut YP, et al. Severe Jaundice Increases Early Severe Morbidity and Decreases Long-Term Survival after Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *J Am Coll Surg.* 2015;221(2):380-9.
- [SAWAS2015] Sawas T, Al Halabi S, Parsi MA, Vargo JJ. Self-expandable metal stents versus plastic stents for malignant biliary obstruction: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2015 Aug;82(2):256-267.
- [SCHEUFELE2017] Scheufele F, Schorn S, Demir IE, Sargut M, Tieftrunk E, Calavrezos L, et al. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. *Surgery.* 2017;161(4):939-950.
- [SENESE2012] Senesse P, Bachmann P, Bensadoun RJ, Besnard I, Bourdel-Marchasson I, Bouteloup C, et al. Recommandations professionnelles. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : textes court. *Nutr Clin Metab.* 2012;26(4):151-158.
- [SENESE2012A] P. Senesse, M.-P. Vasson. *Nutrition clinique et métabolisme* 26 (2012) 165–188

[SFAR2017] Société française d'anesthésie et de réanimation. Antibiotoprophyllaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2017. [https://sfar.org/wp-content/uploads/2018/08/Antibiotoprophyllaxie-version-2017-CRC\\_CA\\_MODIF.pdf](https://sfar.org/wp-content/uploads/2018/08/Antibiotoprophyllaxie-version-2017-CRC_CA_MODIF.pdf)

[SHIRAI2015] Shirai Y, Shiba H, Sakamoto T, Horiuchi T, Haruki K, Fujiwara Y, et al. Preoperative platelet to lymphocyte ratio predicts outcome of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreatic resection. *Surgery*. 2015;158(2):360-5.

[SHIRAI2017] Shirai Y, Shiba H, Haruki K, Horiuchi T, Saito N, Fujiwara Y, et al. Preoperative Platelet-to-Albumin Ratio Predicts Prognosis of Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma After Pancreatic Resection. *Anticancer Res*. 2017;37(2):787-793.

[SIERZEGA2007] Sierzega M, Niekowal B, Kulig J, Popiela T. Nutritional status affects the rate of pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a multivariate analysis of 132 patients. *J Am Coll Surg*. 2007;205(1):52-9.

[SIERZEGA2017] Sierzega M, Lenart M, Rutkowska M, Surman M, Mytar B, Matyja A, Preoperative Neutrophil-Lymphocyte and Lymphocyte-Monocyte Ratios Reflect Immune Cell Population Rearrangement in Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017 Mar;24(3):808-815

[SILVESTRI2016] Silvestri S, Franchello A, Deiro G, Galletti R, Cassine D, Campa D, et al. Preoperative oral immunonutrition versus standard preoperative oral diet in well nourished patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Int J Surg*. 2016;31:93-9.

[SMITH2008] Smith RA, Dajani K, Dodd S, Whelan P, Raraty M, Sutton R, et al. Preoperative resolution of jaundice following biliary stenting predicts more favourable early survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(11):3138-46.

[SMITH2008B] Smith RA, Ghaneh P, Sutton R, Raraty M, Campbell F, Neoptolemos JP. Prognosis of resected ampullary adenocarcinoma by preoperative serum CA19-9 levels and platelet-lymphocyte ratio. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(8):1422-8.

[SONG2016] Song TJ, Lee JH, Lee SS, Jang JW, Kim JW, Ok TJ, et al. Metal versus plastic stents for drainage of malignant biliary obstruction before primary surgical resection. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(5):814-821.

[SOUBEYRAN2014] Soubeyran P. et al, *Plos-One* 2014

[SOURROUILLE2013] Sourrouille I, Gaujoux S, Lacave G, Bert F, Dokmak S, Belghiti J, et al. Five days of postoperative antimicrobial therapy decreases infectious complications following pancreaticoduodenectomy in patients at risk for bile contamination. *HPB (Oxford)*. 2013;15(6):473-80.

[SPEER1987] Speer AG, Cotton PB, Russell RC, Mason RR, Hatfield AR. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet*. 1987 Jul 11;2(8550):57-62.

[STRETCH2018] Stretch C, Aubin JM, Mickiewicz B, Leugner D, Al-Manasra T, Tobola E, Sarcopenia and myosteatosis are accompanied by distinct biological profiles in patients with pancreatic and periampullary adenocarcinomas. *PLoS One*. 2018 May 3;13(5):e0196235.

[STROM2015] Strom TJ, Klapman JB, Springett GM, Meredith KL, Hoffe SE, Choi J, et al. Comparative long-term outcomes of upfront resected pancreatic cancer after preoperative biliary drainage. *Surg Endosc*. 2015;29(11):3273-81.

[SUDO2007] Sudo T, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Ohge H, et al. Specific antibiotic prophylaxis based on bile cultures is required to prevent postoperative infectious complications in pancreatoduodenectomy patients who have undergone preoperative biliary drainage. *World J Surg*. 2007;31(11):2230-5.

[SUDO2014] Sudo T, Murakami Y, Uemura K, Hashimoto Y, Kondo N, Nakagawa N, et al. Perioperative antibiotics covering bile contamination prevent abdominal infectious complications after pancreatoduodenectomy in patients with preoperative biliary drainage. *World J Surg*. 2014;38(11):2952-9.

[TOL2016] Tol JA, van Hooft JE, Timmer R, Kubben FJ, van der Harst E, de Hingh IH, et al. Metal or plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer. *Gut*. 2016;65(12):1981-1987.

[UEMURA2015] Uemura K, Murakami Y, Sato S, Sho M, Motoi F, Kawai M, et al. Impact of Preoperative Biliary Drainage on Long-Term Survival in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Multicenter Observational Study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:S1238-46.

[WASAN2005] Wasan SM, Ross WA, Staerckel GA, Lee JH. Use of expandable metallic biliary stents in resectable pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2005 Sep;100(9):2056-61

[WILDIERS2014] Wildiers H et al, *J Clin Oncol* 2014;32(24):2595-603

[ZHANG2017] Zhang GQ, Li Y, Ren YP, Fu NT, Chen HB, Yang JW, Xiao WD. Outcomes of preoperative endoscopic nasobiliary drainage and endoscopic retrograde biliary drainage for malignant distal biliary obstruction prior to pancreatoduodenectomy. *World J Gastroenterol*. 2017 Aug 7;23(29):5386-539

[ZORRON2015] Zorrón Pu L, de Moura EG, Bernardo WM, Baracat FI, Mendonça EQ. Endoscopic stenting for inoperable malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015 Dec 21;21(47):13374-85.

#### Références question 37 :

[ADAM2004] Adam U, Makowiec F, Riediger H, Schareck WD, Benz S, Hopt UT. Risk factors for complications after pancreatic head resection. *Am J Surg*. 2004;187(2):201-8.

- [AGUAYO2018] Aguayo GA, Vaillant MT, Donneau A-F, Schritz A, Stranges S, Malisoux L, et al. Comparative analysis of the association between 35 frailty scores and cardiovascular events, cancer, and total mortality in an elderly general population in England: An observational study. *PLoS Med* [Internet]. 27 mars 2018
- [AIDA2014] Aida T, Furukawa K, Suzuki D, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, et al. Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Surgery*. 2014;155(1):124-33.
- [ANSARI2016] Ansari D, Aronsson L, Fredriksson J, Andersson B, Andersson R. Safety of pancreatic resection in the elderly: a retrospective analysis of 556 patients. *Ann Gastroenterol*. 2016;29(2):221-5.
- [AUGUSTIN2016] Augustin T, Burstein MD, Schneider EB, Morris-Stiff G, Wey J, Chalikhonda S, et al. Frailty predicts risk of life-threatening complications and mortality after pancreatic resections. *Surgery*. 2016;160(4):987-996.
- [BACHMANN2008] Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(7):1193-201.
- [BALDUCCI2000] Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The Oncologist*. 2000;5(3):224-37.
- [BAEKELANDT2016] Baekelandt BM, Hjermstad MJ, Nordby T, Fagerland MW, Kure EH, Heiberg T, et al. Preoperative cognitive function predicts survival in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2016;18(3):247-54.
- [BELLERA2012] Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélessier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*. 2012;23(8):2166-72.
- [BRAUN2013] Braun DP, Gupta D, Staren ED. Longitudinal health-related quality of life assessment implications for prognosis in stage IV pancreatic cancer. *Pancreas*. 2013;42(2):254-9.
- [BUETTNER2016] Buettner S, Wagner D, Kim Y, Margonis GA, Makary MA, Wilson A, et al. Inclusion of Sarcopenia Outperforms the Modified Frailty Index in Predicting 1-Year Mortality among 1,326 Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery for a Malignant Indication. *J Am Coll Surg*. 2016;222(4):397-407.e2.
- [CASADEI2006] Casadei R, Zanini N, Morselli-Labate AM, Calculli L, Pezilli R, Poti O, et al. Prognostic factors in periampullary and pancreatic tumor resection in elderly patients. *World J Surg*. 2006;30(11):1992-2001.
- [CASADEI2014] Casadei R, Ricci C, Lazzarini E, Taffurelli G, D'Ambra M, Mastroberto M, et al. Pancreatic resection in patients 80 years or older: a meta-analysis and systematic review. *Pancreas*. 2014;43(8):1208-18.
- [CHANDRABALAN2013] Chandrabalan VV, McMillan DC, Carter R, Kinsella J, McKay CJ, Carter CR, et al. Pre-operative cardiopulmonary exercise testing predicts adverse post-operative events and non-progression to adjuvant therapy after major pancreatic surgery. *HPB (Oxford)*. 2013;15(11):899-907.
- [CHARLSON1987] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
- [CLARKE2006] Clarke DL, Pillay Y, Anderson F, Thomson SR. The current standard of care in the periprocedural management of the patient with obstructive jaundice. *Ann R Coll Surg Engl*. 2006;88(7):610-6.
- [COOPER2014] Cooper AB, Holmes HM, des Bordes JK, Fogelman D, Parker NH, Lee JE, et al. Role of neoadjuvant therapy in the multimodality treatment of older patients with pancreatic cancer. *J Am Coll Surg*. 2014;219(1):111-20.
- [COOPER2015] Cooper AB, Slack R, Fogelman D, Holmes HM, Petzel M, Parker N, et al. Characterization of Anthropometric Changes that Occur During Neoadjuvant Therapy for Potentially Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2416-23.
- [DALE2014] Dale W, Hemmerich J, Kamm A, Posner MC, Matthews JB, Rothman R, et al. Geriatric assessment improves prediction of surgical outcomes in older adults undergoing pancreaticoduodenectomy: a prospective cohort study. *Ann Surg*. 2014;259(5):960-5.
- [ELNAKEEB2014] El Nakeeb A, Hamed H, Shehta A, Askar W, El Dosoky M, Said R, et al. Impact of obesity on surgical outcomes post-pancreaticoduodenectomy: a case-control study. *Int J Surg*. 2014;12(5):488-93.
- [FATHI2015] Fathi A, Christians KK, George B, Ritch PS, Erickson BA, Tolat P, et al. Neoadjuvant therapy for localized pancreatic cancer: guiding principles. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(4):418-29.
- [FISHER2017] Fisher AV, Fernandes-Taylor S, Campbell-Flohr SA, Clarkson SJ, Winslow ER, Abbott DE, et al. 30-day Readmission After Pancreatic Resection: A Systematic Review of the Literature and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2017;266(2):242-250.
- [GAUJOUX2010] Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A, Noullet S, Clavel L, Rebours V, et al. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 2010;148(1):15-23.
- [GDOWSKI2017] Gdowski A, Osman H, Butt U, Foster S, Jeyarajah DR. Undiagnosed Liver Fibrosis in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *World J Surg*. 2017;41(11):2854-57.
- [HASHIMOTO2010] Hashimoto D, Takamori H, Sakamoto Y, Ikuta Y, Nakahara O, Furuhashi S, et al. Is an estimation of physiologic ability and surgical stress able to predict operative morbidity after pancreaticoduodenectomy? *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;17(2):132-8.
- [HOPPE2013] Hoppe S, Rainfray M, Fonck M, Hoppenreys L, Blanc J-F, Ceccaldi J, et al. Functional

decline in older patients with cancer receiving first-line chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2013;31(31):3877-82.

[HURRIA2016] Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, et al. Validation of a Prediction Tool for Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(20):2366-71.

[ITOH2016] Itoh S, Kohnoe S, Shirabe K, Yoshida D, Kawanaka H, Yoshizumi T, et al. Validity of Hepatic or Pancreatic Resection for Elderly Patients Aged 85 Years or Older at a Single Community Hospital in Japan. *Anticancer Res*. 2016;36(8):4289-92.

[KELLY2011] Kelly KJ, Greenblatt DY, Wan Y, Rettammel RJ, Winslow E, Cho CS, et al. Risk stratification for distal pancreatectomy utilizing ACS-NSQIP: preoperative factors predict morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(2):250-9.

[KIM2017A] Kim SY, Weinberg L, Christophi C, Nikfarjam M. The outcomes of pancreaticoduodenectomy in patients aged 80 or older: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2017;19(6):475-482.

[KONSTANTINIDIS2017] Konstantinidis IT, Lewis A, Lee B, Warner SG, Woo Y, Singh G, et al. Minimally invasive distal pancreatectomy: greatest benefit for the frail. *Surg Endosc*. 2017;31(12):5234-5240.

[LEE2006] Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA*. 15 févr 2006;295(7):801-8.

[LEVOLGER2015] Levolger S, van Vugt JL, de Bruin RW, IJzermans JN. Systematic review of sarcopenia in patients operated on for gastrointestinal and hepatopancreatobiliary malignancies. *Br J Surg*. 2015;102(12):1448-58.

[LI2018] Li X, Liu Z, Ye Z, Gou S, Wang C. Impact of age on survival of patients with pancreatic cancer after surgery: Analysis of SEER data. *Pancreatol*. 2018;18(1):133-138.

[MAZMUDAR2017] Mazmudar A, Vitello D, Chapman M, Tomlinson JS, Bentrem DJ. Gender as a risk factor for adverse intraoperative and postoperative outcomes of elective pancreatectomy. *J Surg Oncol*. 2017;115(2):131-136.

[MIURA2015] Miura JT, Krepline AN, George B, Ritch PS, Erickson BA, Johnston FM, et al. Use of neoadjuvant therapy in patients 75 years of age and older with pancreatic cancer. *Surgery*. 2015;158(6):1545-55.

[MIYAZAKI2016] Miyazaki Y, Kokudo T, Amikura K, Kageyama Y, Takahashi A, Ohkohchi N, et al. Age does not affect complications and overall survival rate after pancreaticoduodenectomy: Single-center experience and systematic review of literature. *Biosci Trends*. 2016;10(4):300-6.

[MOGAL2017] Mogal H, Vermilion SA, Dodson R, Hsu FC, Howerton R, Shen P, et al. Modified Frailty Index Predicts Morbidity and Mortality After

Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(6):1714-1721.

[NAGRIAL2014] Nagrial AM, Chang DK, Nguyen NQ, Johns AL, Chantrill LA, Humphris JL, et al. Adjuvant chemotherapy in elderly patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(2):313-9.

[NORMAN2014] Norman KS, Domingo SR, Wong LL. Pancreatic resections in renal failure patients: is it worth the risk? *HPB Surg*. 2014;2014:938251.

[OKUMURA2017] Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, Kobayashi A, Shirai H, Yao S, et al. Visceral Adiposity and Sarcopenic Visceral Obesity are Associated with Poor Prognosis After Resection of Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(12):3732-3740.

[PECORELLI2016] Pecorelli N, Carrara G, De Cobelli F, Cristel G, Damascelli A, Balzano G, et al. Effect of sarcopenia and visceral obesity on mortality and pancreatic fistula following pancreatic cancer surgery. *Br J Surg*. 2016;103(4):434-42.

[PENG2012A] Peng P, Hyder O, Firoozmand A, Kneuert P, Schulick RD, Huang D, et al. Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(8):1478-86.

[RAGULINCOYNE2012] Ragulin-Coyne E, Carroll JE, Smith JK, Witkowski ER, Ng SC, Shah SA, et al. Perioperative mortality after pancreatectomy: a risk score to aid decision-making. *Surgery*. 2012;152(3 Suppl 1):S120-7.

[REGIMBEAU2015] Regimbeau JM, Rebibo L, Dokmak S, Boher JM, Sauvanet A, Chopin-Laly X, et al. The short- and long-term outcomes of pancreaticoduodenectomy for cancer in Child A patients are acceptable: a patient-control study from the Surgical French Association report for pancreatic surgery. *J Surg Oncol*. 2015;111(6):776-83.

[RIALL2009] Riall TS. What is the effect of age on pancreatic resection? *Adv Surg*. 2009;43:233-49.

[SAUVANET2015] Sauvanet A, Boher JM, Paye F, Bachellier P, Sa Cuhna A, Le Treut YP, et al. Severe Jaundice Increases Early Severe Morbidity and Decreases Long-Term Survival after Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *J Am Coll Surg*. 2015;221(2):380-9.

[SIERZEGA2007] Sierzega M, Niekowal B, Kulig J, Popiela T. Nutritional status affects the rate of pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a multivariate analysis of 132 patients. *J Am Coll Surg*. 2007;205(1):52-9.

[SILVESTRI2016] Silvestri S, Franchello A, Deiro G, Galletti R, Cassine D, Campra D, et al. Preoperative oral immunonutrition versus standard preoperative oral diet in well nourished patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Int J Surg*. 2016;31:93-9.

[SOUBEYRAN2012] Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc J-F, Ceccaldi J, Mertens C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2012;30(15):1829-34.

[SOUBEYRAN2014] Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One*. 2014;9(12):e115060.

[SQUIRES2014] Squires MH 3rd, Mehta VV, Fisher SB, Lad NL, Kooby DA, Sarmiento JM, et al. Effect of preoperative renal insufficiency on postoperative outcomes after pancreatic resection: a single institution experience of 1,061 consecutive patients. *J Am Coll Surg*. 2014;218(1):92-101.

[SUGIURA2017] Sugiura T, Okamura Y, Ito T, Yamamoto Y, Ashida R, Uesaka K. Impact of Patient Age on the Postoperative Survival in Pancreatic Head Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(11):3220-3228.

[SUKHARAMWALA2012] Sukharamwala P, Thoens J, Szuchmacher M, Smith J, DeVito P. Advanced age is a risk factor for post-operative complications and mortality after a pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis and systematic review [published erratum appears in *HPB (Oxford)*. 2012 Dec;14(12):877]. *HPB (Oxford)*. 2012;14(10):649-57.

[TAMIRISA2016] Tamirisa NP, Parmar AD, Vargas GM, Mehta HB, Kilbane EM, Hall BL, et al. Relative Contributions of Complications and Failure to Rescue on Mortality in Older Patients Undergoing Pancreatectomy. *Ann Surg*. févr 2016;263(2):385-91

[TAS2013] Tas F, Sen F, Odabas H, Kılıç L, Keskin S, Yıldız I. Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol*. 2013;18(5):839-46.

[TEH2007] Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007 Apr;132(4):1261-9.

[TRANCHART2012] Tranchart H, Gaujoux S, Rebours V, Vullierme MP, Dokmak S, Levy P, et al. Preoperative CT scan helps to predict the occurrence of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2012;256(1):139-45.

[TURRINI2013A] Turrini O, Paye F, Bachellier P, Sauvanet A, Sa Cunha A, Le Treut YP, et al. Pancreatectomy for adenocarcinoma in elderly patients: postoperative outcomes and long term results: a study of the French Surgical Association. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(2):171-8.

[VALERO2015] Valero V 3rd, Grimm JC, Kilic A, Lewis RL, Tosoian JJ, He J, et al. A novel risk scoring system reliably predicts readmission after pancreatectomy. *J Am Coll Surg*. 2015;220(4):701-13.

[VENKAT2011] Venkat R, Puhan MA, Schulick RD, Cameron JL, Eckhauser FE, Choti MA, et al. Predicting the risk of perioperative mortality in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a novel scoring system. *Arch Surg*. 2011;146(11):1277-84.

[VOLLMER2012] Vollmer CM Jr, Sanchez N, Gondek S, McAuliffe J, Kent TS, Christein JD, et al. Pancreatic Surgery Mortality Study Group. A root-cause analysis of

mortality following major pancreatectomy. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(1):89-102.

[WILDIERS2014] Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(24):2595-603.

#### Références question 38 :

[ADAM2015] Adam MA, Choudhury K, Dinan MA, Reed SD, Scheri RP, Blazer DG 3rd, et al. Minimally Invasive Versus Open Pancreaticoduodenectomy for Cancer: Practice Patterns and Short-term Outcomes Among 7061 Patients. *Ann Surg*. 2015;262(2):372-7.

[BARRETO2017] Barreto SG, Pandanaboyana S, Ironside N, Windsor JA. Does revision of resection margins based on frozen section improve overall survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma? A meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2017;19(7):573-579.

[BRESSAN2017] Bressan AK, Aubin JM, Martel G, Dixon E, Bathe OF, Sutherland FR, Efficacy of a Dual-ring Wound Protector for Prevention of Surgical Site Infections After Pancreaticoduodenectomy in Patients With Intrahepatic Stents: A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2018 Jul;268(1):35-40

[CHENG2017] Cheng Y, Briarava M, Lai M, Wang X, Tu B, Cheng N, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD012257.

[DASARI2015A] Dasari BV, Pasquali S, Vohra RS, Smith AM, Taylor MA, Sutcliffe RP, et al. Extended Versus Standard Lymphadenectomy for Pancreatic Head Cancer: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(9):1725-32.

[DEROOIJ2018] de Rooij T, van Hilst J, Bosscha K, Dijkgraaf MG, Gerhards MF, Groot Koerkamp B et al. Minimally invasive versus open pancreaticoduodenectomy (LEOPARD-2): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018; 19: 1. Published online 2018 Jan 3

[DONG2016] Dong Z, Xu J, Wang Z, Petrov MS. Stents for the prevention of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD008914.

[FONG2016] Fong ZV, McMillan MT, Marchegiani G, Sahara K, Malleo G3, De Pastena M, et al. Discordance Between Perioperative Antibiotic Prophylaxis and Wound Infection Cultures in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *JAMA Surg*. 2016;151(5):432-9.

[HACKERT2018] Hackert T, Probst P, Knebel P, Doerr-Harim C, Bruckner T, Klaiher U, et al. Pylorus Resection Does Not Reduce Delayed Gastric Emptying After Partial Pancreatoduodenectomy: A Blinded Randomized

- Controlled Trial (PROPP Study, DRKS00004191). *Ann Surg.* 2018;267(6):1021-1027.
- [HUTTNER2016] Hüttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Büchler MW, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. [Update of Cochrane Database Syst Rev. 2014;(11):CD006053]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD006053.
- [HUTTNER2017] Hüttner FJ, Probst P, Knebel P, Strobel O, Hackert T, Ulrich A, et al. Meta-analysis of prophylactic abdominal drainage in pancreatic surgery. *Br J Surg.* 2017;104(6):660-668.
- [KLAIBER2015] Klaiber U, Probst P, Knebel P, Contin P, Diener MK, Büchler MW, et al. Meta-analysis of complication rates for single-loop versus dual-loop (Roux-en-Y) with isolated pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2015;102(4):331-40.
- [KUTLU2017] Kutlu OC, Lee JE, Katz MH, Tzeng CD, Wolff RA, Varadhachary G. Open Pancreaticoduodenectomy Case Volume Predicts Outcome of Laparoscopic Approach: A Population-based Analysis. *Ann Surg.* 2018 Mar;267(3):552-560
- [MIRKIN2016] Mirkin KA, Greenleaf EK, Hollenbeak CS, Wong J. Time to the initiation of adjuvant chemotherapy does not impact survival in patients with resected pancreatic cancer. *Cancer.* 2016;122(19):2979-87.
- [NEGOI2017] Negoi I, Hostiu C, Runcanu A, Negoi RI, Beuran M. Superior mesenteric artery first approach versus standard pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017;16(2):127-138.
- [NIMURA2012] Nimura Y, Nagino M, Takao S, Takada T, Miyazaki K, Kawarada Y, et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19(3):230-41.
- [NUSSBAUM2016] Nussbaum DP, Adam MA, Youngwirth LM, Ganapathi AM, Roman SA, Tyler DS, et al. Minimally Invasive Pancreaticoduodenectomy Does Not Improve Use or Time to Initiation of Adjuvant Chemotherapy for Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(3):1026-33.
- [PALANIVELU2017] Palanivelu C, Senthilnathan P, Sabnis SC, Babu NS, Srivatsan Gurumurthy S, Anand Vijai N, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for periampullary tumours. *Br J Surg.* 2017;104(11):1443-1450.
- [PEDRAZZOLI2015] Pedrazzoli S. Extent of lymphadenectomy to associate with pancreaticoduodenectomy in patients with pancreatic head cancer for better tumor staging. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(7):577-87.
- [POVES2018] Poves I, Burdío F, Morató O, Iglesias M, Radošević A, Ilzarbe L, et al. Comparison of Perioperative Outcomes Between Laparoscopic and Open Approach for Pancreatoduodenectomy: The PADULAP Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2018;268(5):731-739.
- [SANDINI2018] Sandini M, Ruscic KJ, Ferrone CR, Qadan M, Eikermann M, Warshaw AL et al. Major Complications Independently Increase Long-Term Mortality After Pancreatoduodenectomy for Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2018 Sep 17
- [SANJAY2012] Sanjay P, Takaori K, Govil S, Shrikhande SV, Windsor JA. 'Artery-first' approaches to pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2012;99(8):1027-35.
- [SCHEUFELE2017] Scheufele F, Schorn S, Demir IE, Sargut M, Tieftrunk E, Calavrezos L, et al. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. *Surgery.* 2017;161(4):939-950.
- [SHARPE2015] Sharpe SM, Talamonti MS, Wang CE, Prinz RA, Roggin KK, Bentrem DJ, et al. Early National Experience with Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma: A Comparison of Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy and Open Pancreaticoduodenectomy from the National Cancer Data Base. *J Am Coll Surg.* 2015;221(1):175-84.
- [SOURROUILLE2013] Sourrouille I, Gaujoux S, Lacave G, Bert F, Dokmak S, Belghiti J, et al. Five days of postoperative antimicrobial therapy decreases infectious complications following pancreaticoduodenectomy in patients at risk for bile contamination. *HPB (Oxford).* 2013;15(6):473-80.
- [TOL2014] Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) Surgery. 2014 Sep;156(3):591-600.
- [VALLE2014] Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol.* 2014;32(6):504-12.
- [VANDERGAAG2010] van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med.* 2010;362(2):129-37.
- [WANG2017A] Wang C, Zhao X, You S. Efficacy of the prophylactic use of octreotide for the prevention of complications after pancreatic resection: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(29):e7500.
- [WU2014A] Wu W, He J, Cameron JL, Makary M, Soares K, Ahuja N, et al. The impact of postoperative complications on the administration of adjuvant therapy

following pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):2873-81.

[YEO1993] Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, Sostre S, Lillemoie KD, Pitt HA, et al. Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 1993;218(3):229-37.

#### Références question 39 :

[CAO2017] Cao F, Li J, Li A, Li F. Radical antegrade modular pancreatectomy versus standard procedure in the treatment of left-sided pancreatic cancer: A systemic review and meta-analysis. *BMC Surg*. 2017;17(1):67.

[COLLARD2019] Collard M, Marchese T, Guedj N, Cauchy F, Chassaing C, Ronot M, et al. Is Routine Splenectomy Justified for All Left-Sided Pancreatic Cancers? Histological Reappraisal of Splenic Hilar Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2019 Jan 3

[DEROOIJ2018] de Rooij T, van Hilst J, van Santvoort H, Boerma D, van den Boezem P, Daams F, et al. Minimally Invasive Versus Open Distal Pancreatectomy (LEOPARD): A Multicenter Patient-blinded Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2018. [Epub ahead of print].

[ELABBASY2015] Elabbasy F, Gadde R, Hanna MM, Sleeman D, Livingstone A, Yakoub D. Minimally invasive spleen-preserving distal pancreatectomy: Does splenic vessel preservation have better postoperative outcomes? A systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015;14(4):346-53.

[KANDA2011] Kanda M, Fujii T, Nagai S, Kodera Y, Kanzaki A, Sahin TT, et al. Pattern of lymph node metastasis spread in pancreatic cancer. *Pancreas*. 2011;40(6):951-5.

[KIM2013A] Kim SH, Kang CM, Sato S, Sho M, Nakamura Y, Lee WJ. Proposal for splenectomy-omitting radical distal pancreatectomy in well-selected left-sided pancreatic cancer: multicenter survey study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20(3):375-81.

[KIM2017] Kim EY, Hong TH. Initial experience with laparoscopic radical antegrade modular pancreatectomy for left-sided pancreatic cancer in a single institution: technical aspects and oncological outcomes. *BMC Surg*. 2017;17(1):2.

[LEE2014A] Lee SH, Kang CM, Hwang HK, Choi SH, Lee WJ, Chi HS. Minimally invasive RAMPS in well-selected left-sided pancreatic cancer within Yonsei criteria: long-term (>médian 3 years) oncologic outcomes. *Surg Endosc*. 2014;28(10):2848-55.

[MITCHEM2012] Mitchem JB, Hamilton N, Gao F, Hawkins WG, Linehan DC, Strasberg SM. Long-term results of resection of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas using radical antegrade modular pancreatectomy procedure. *J Am Coll Surg*. 2012;214(1):46-52.

[NASSOUR2017] Nassour I, Wang SC, Porembka MR, Augustine MM, Yopp AC, Mansour JC, et al. Conversion

of Minimally Invasive Distal Pancreatectomy: Predictors and Outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(12):3725-3731.

[RIVIERE2016] Riviere D, Gurusamy KS, Kooby DA, Vollmer CM, Besselink MG, Davidson BR, et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011391.

[SEYKORA2019]

[STRASBERG2007] Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. Radical antegrade modular pancreatectomy procedure for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas: ability to obtain negative tangential margins. *J Am Coll Surg*. 2007;204(2):244-9.

[VANBUREN2017] Van Buren G 2nd, Bloomston M, Schmidt CR, Behrman SW, Zyromski NJ, Ball CG, et al. A Prospective Randomized Multicenter Trial of Distal Pancreatectomy With and Without Routine Intraoperative Drainage. *Ann Surg*. 2017;266(3):421-431.

[VANHILST2017] van Hilst J, de Rooij T, Klompmaaker S, Rawashdeh M, Aleotti F, Al-Sarireh B, et al. Minimally Invasive versus Open Distal Pancreatectomy for Ductal Adenocarcinoma (DIPLOMA): A Pan-European Propensity Score Matched Study. *Ann Surg*. 2017. [Epub ahead of print].

[ZHOU2017] Zhou Y, Shi B, Wu L, Si X. A systematic review of radical antegrade modular pancreatectomy for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *HPB (Oxford)*. 2017;19(1):10-15.

#### Références question 40 :

[ABRAMS2009] Abrams RA, Lowy AM, O'Reilly EM, Wolff RA, Picozzi VJ, Pisters PW. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1751-6.

[ADDEO2017] Addeo P, Velten M, Averous G, Faitot F, Nguimpi-Tambou M, Nappo G, et al. Prognostic value of venous invasion in resected T3 pancreatic adenocarcinoma: Depth of invasion matters. *Surgery*. 2017;162(2):264-274.

[ALEMI2015] Alemi F, Alseidi A, Scott Helton W, Rocha FG. Multidisciplinary management of locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Curr Probl Surg*. 2015;52(9):362-98.

[ALEMI2016] Alemi F, Rocha FG, Helton WS, Biehl T, Alseidi A. Classification and techniques of en bloc venous reconstruction for pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2016;18(10):827-834

[BACHELLIER2014] 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*. 2018 Sep 4.

[BACHELLIER2018] 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.* 2018 Sep 4. doi: 10.1097/SLA.0000000000003010. [Epub ahead of print]

[BARRETO2016] Barreto SG, Windsor JA. Justifying vein resection with pancreatoduodenectomy. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):e118-24.

[BAUMGARTNER2012] Baumgartner JM, Krasinskas A, Daouadi M, Zureikat A, Marsh W, Lee K, et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma following néoadjuvant therapy. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(6):1152-1159.

[BEANE2015] Beane JD, House MG, Pitt SC, Kilbane EM, Hall BL, Parmar AD et al. Distal pancreatectomy with celiac axis resection: what are the added risks? *HPB (Oxford).* 2015;17(9):777-784.

[BEANE2017] Beane JD, House MG, Pitt SC, Zarzaur B, Kilbane EM, Hall BL, et al. Pancreatoduodenectomy with venous or arterial resection: a NSQIP propensity score analysis. *HPB (Oxford).* 2017;19(3):254-263.

[BELL2017] Bell R, Ao BT, Ironside N, Bartlett A, Windsor JA, Pandanaboyana S. Meta-analysis and cost effective analysis of portal-superior mesenteric vein resection during pancreatoduodenectomy: Impact on margin status and survival. *Surg Oncol.* 2017;26(1):53-62.

[BELTRAME2015] Beltrame V, Gruppo M, Pedrazzoli S, Merigliano S, Pastorelli D, Sperti C. Mesenteric-Portal Vein Resection during Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:659730.

[BOCKHORN2014] Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014;155(6):977-988.

[CALLERY2009] Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, Traverso WL, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(7):1727-33.

[CASTLEBERRY2012] Castleberry AW, White RR, De La Fuente SG, Clary BM, Blazer DG 3rd, McCann RL, et al. The impact of vascular resection on early postoperative outcomes after pancreatoduodenectomy: an analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(13):4068-77.

[CESARETTI2016] Cesaretti M, Abdel-Rehim M, Barbier L, Dokmak S, Hammel P, Sauvanet A. Modified Appleby procedure for borderline resectable/locally advanced distal pancreatic adenocarcinoma: A major procedure for selected patients. *J Visc Surg.* 2016;153(3):173-81

[CHANDRASEGARAM2014] Chandrasegaram MD, Eslick GD, Lee W, Brooke-Smith ME, Padbury R, Worthley CS, et al. Anticoagulation policy after venous resection with a pancreatectomy: a systematic review. *HPB (Oxford).* 2014;16(8):691-8.

[CHRISTIANS2013] Christians KK, Riggle K, Keim R, Pappas S, Tsai S, Ritch P et al. Distal splenorenal and temporary mesocaval shunting at the time of pancreatectomy for cancer: initial experience from the Medical College of Wisconsin. *Surgery.* 2013;154(1):123-13.

[CHRISTIANS2014] Christians KK, Pilgrim CH, Tsai S, Ritch P, George B, Erickson B, et al. Arterial resection at the time of pancreatectomy for cancer. *Surgery.* 2014;155(5):919-26.

[CHU2010] Chu CK, Farnell MB, Nguyen JH, Stauffer JA, Kooby DA, Sclabas GM, et al. Prosthetic Graft Reconstruction after Portal Vein Resection in Pancreaticoduodenectomy: A Multicenter Analysis. *J Am Coll Surg.* 2010;211(3):316-324.

[CHUN2010] Chun YS, Milestone BN, Watson JC, Cohen SJ, Burtneess B, Engstrom PF et al. Defining venous involvement in borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(11):2832-8.

[DELPERO2015] Delpero JR, Boher JM, Sauvanet A, Le Treut YP, Sa-Cunha A, Mabrut JY, et al. Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is up-front synchronous portal-superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the Association Française de Chirurgie. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(6):1874-83.

[DELPERO2017] Delpero JR, Jeune F, Bachellier P, Regenet N, Le Treut YP, Paye F et al. Prognostic Value of Resection Margin Involvement After Pancreaticoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma: Updates From a French Prospective Multicenter Study. *Ann Surg.* 2017;266(5):787-796.

[DEMIR2018] Demir IE, Jäger C, Schlitter AM, Konukiewicz B, Stecher L, Schorn S et al. R0 Versus R1 Resection Matters after Pancreaticoduodenectomy, and less after Distal or Total Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. *Ann Surg.* 2018;268(6):1058-1068.

[DOKMAK2016] Dokmak S, Chérif R, Duquesne I, Delattre R, Aussilhou B, Soubrane O, et al. Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy with Reconstruction of the Portal Vein with the Parietal Peritoneum. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(8):2664.

[DUA2015] Dua MM, Tran TB, Klausner J, Hwa KJ, Poultsides GA, Norton JA, et al. Pancreatectomy with vein reconstruction: technique matters. *HPB (Oxford).* 2015;17(9):824-31.

[EGOROV2013] Egorov VI, Petrov RV, Lozhkin MV, Maynovskaya OA, Starostina NS, Chernaya NR, et al. Liver blood supply after a modified Appleby procedure in classical and aberrant arterial anatomy. *World J Gastrointest Surg.* 2013;5(3):51-61.

[ELAMRANI2016] El Amrani M, Pruvot FR, Truant S. Management of the right hepatic artery in pancreaticoduodenectomy : a systematic review. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(2):298-305.

- [ELBERM2015] Elberm H, Ravikumar R, Sabin C, Abu Hilal M, Al-Hilli A, Aroori S et al. Outcome after pancreaticoduodenectomy for T3 adenocarcinoma: A multivariable analysis from the UK Vascular Resection for Pancreatic Cancer Study Group. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(11):1500-7.
- [EVANS2015] Evans DB, George B, Tsai S. Non-metastatic Pancreatic Cancer: Resectable, Borderline Resectable, and Locally Advanced-Definitions of Increasing Importance for the Optimal Delivery of Multimodality Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(11):3409-13.
- [FERREIRA2011] Ferreira N, Oussoultzoglou E, Fuchshuber P, Ntourakis D, Narita M, Rather M, et al. Splenic vein-inferior mesenteric vein anastomosis to lessen left-sided portal hypertension after pancreaticoduodenectomy with concomitant vascular resection. *Arch Surg*. 2011;146(12):1375-1381.
- [FUJII2015] Fujii T, Nakao A, Yamada S, Suenaga M, Hattori M, Takami H et al. Vein resections > 3 cm during pancreatotomy are associated with poor 1-year patency rates. *Surgery*. 2015;157(4):708-15.
- [GHANEH2017] Ghaneh P, Kleeff J, Halloran CM, Raraty M, Jackson R, Melling J, et al. The Impact of Positive Resection Margins on Survival and Recurrence Following Resection and Adjuvant Chemotherapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2017. [Epub ahead of print].
- [GIOVINAZZO2016] 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*. 2016;103(3):179-191.
- [GLEBOVA2015] Glebova NO, Hicks CW, Piazza KM, Abularrage CJ, Cameron AM, Schulick RD et al. Technical risk factors for portal vein reconstruction thrombosis in pancreatic resection. *J Vasc Surg*. 2015;62(2):424-33.
- [GONG2016] Gong H, Ma R, Gong J, Cai C, Song Z, Xu B. Distal pancreatotomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(10):e3061
- [HACKERT2014] Hackert T, Weitz J, Büchler MW. Splenic artery use for arterial reconstruction in pancreatic surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2014 Jun;399(5):667-71.
- [HACKERT2017] Hackert T, Strobel O, Michalski CW, Mihaljevic AL, Mehrabi A, Müller-Stich B, et al. The TRIANGLE operation - radical surgery after néoadjuvant treatment for advanced pancreatic cancer: a single arm observational study. *HPB (Oxford)*. 2017;19(11):1001-1007.
- [HARTWIG2016] Hartwig, W, Gluth A, Hinz U, Koliogiannis D, Strobel, O, Hackert T, et al. Outcomes after extended pancreatotomy in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Brit J Surg*. 2016;103(12):1683-1694.
- [HISHINUMA2007] Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M, Ozawa I. Stomach-preserving distal pancreatotomy with combined resection of the celiac artery: radical procedure for locally advanced cancer of the pancreatic body. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(6):743-749.
- [HOSHIMOTO2017] Hoshimoto S, Hishinuma S, Shirakawa H, Tomikawa M, Ozawa I, Wakamatsu S, et al. Reassessment of the clinical significance of portal-superior mesenteric vein invasion in borderline resectable pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(6):1068-1075.
- [ISAJI2018] Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-Del Castillo C, Hackert T et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*. 2018;18(1):2-11.
- [ISHIKAWA2016] Ishikawa M, Yamagami T, Kakizawa H, Hieda M, Toyota N, Fukumoto W, et al. Preoperative Coil Embolization in Patients With a Replaced Hepatic Artery Scheduled for Pancreatotomy With Splanchnic Artery Resection Helps to Prevent Ischemic Organ Injury. *J Comput Assist Tomogr*. 2016;40(1):172-6.
- [KANEOKA2009] Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M. Portal or superior mesenteric vein resection for pancreatic head adenocarcinoma: prognostic value of the length of venous resection. *Surgery*. 2009;145(4):417-25.
- [KANG2015] Kang MJ, Jang JY, Chang YR, Jung W, Kim SW. Portal vein patency after pancreatoduodenectomy for periampullary cancer. *Br J Surg*. 2015;102(1):77-84.
- [KASUMOVA2018] Kasumova GG, Conway WC, Tseng JF. The Role of Venous and Arterial Resection in Pancreatic Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(1):51-58.
- [KATZ2008] Katz MH, Fleming JB, Pisters PW, Lee JE, Evans DB. Anatomy of the superior mesenteric vein with special reference to the surgical management of first-order branch involvement at pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2008;248(6):1098-102
- [KATZ2009] Katz MH, Wang H, Fleming JB, Sun CC, Hwang RF, Wolff RA, et al. Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(4):836-47.
- [KATZ2012] Katz MH, Lee JE, Pisters PW, Skoracki R, Tamm E, Flemming JB. Retroperitoneal dissection in patients with borderline resectable pancreatic cancer: operative principles and techniques. *J Am Coll Surg*. 2012;215(2):e11-8.
- [KATZ2013A] Katz MH, Marsh R, Herman JM, Shi Q, Collison E, Venook AP, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design. *Ann Surg Oncol* 2013;20(8):2787-2795.
- [KELLY2013] Kelly KJ, Winslow E, Kooby D, Lad NL, Parikh AA, Scoggins CR, et al. Vein involvement during pancreaticoduodenectomy: is there a need for redefinition of "borderline resectable disease" ? *J Gastrointest Surg*. 2013;17(7):1209-17.
- [KHORANA2017] Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engbretson A, Hong TS, Maitra A et al. Potentially

Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(20):2324-2328.

[KIM2013] Kim PT, Wei AC, Atenafu EG, Cavallucci D, Cleary SP, Moulton CA, et al. Planned versus unplanned portal vein resections during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2013;100(10):1349-56.

[KIM2013B] Kim SM, Min SK, Park D, Min SI, Jang JY, Kim SW, et al. Reconstruction of portal vein and superior mesenteric vein after extensive resection for pancreatic cancer. *J Korean Surg Soc*. 2013;84(6):346-52.

[KLEIVE2016] Kleive D, Berstad AE, Verbeke CS, Haugvik SP, Gladhaug IP, Line PD, et al. Cold-stored cadaveric venous allograft for superior mesenteric/portal vein reconstruction during pancreatic surgery. *HPB (Oxford)*. 2016;18(7):615-22.

[KLOMPMAKER2016A] Klomp maker S, de Rooij t, Korteweg JJ, van Dieren S, van Lienden KP, van Gulik TM et al. Systematic review of outcomes after distal pancreatectomy with coeliac axis resection for locally advanced pancreatic cancer. *Brit J Surg*. 2016;103(8):941-949.

[KLOMPMAKER208] Klomp maker S, van Hilst J, Gerritsen SL, Adham M, Teresa Albiol Quer M, Bassi C et al ; Outcomes After Distal Pancreatectomy with Celiac Axis Resection for Pancreatic Cancer: A Pan-European Retrospective Cohort Study. *Ann Surg Oncol*. 2018 May 25

[KOBAYASHI2018] Kobayashi Y, Sakamoto Y, Arita J, Akamatsu N, Kaneko J, Hasegawa K, et al. Vascular anatomy of the jejunal mesentery and complications associated with division of the first jejunal venous trunk during pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol*. 2018;117(6):1297-1304.

[KREPLINE2014] Krepline AN, Christians KK, Duelge K, Mahmoud A, Ritch P, George B et al. Patency rates of portal vein/superior mesenteric vein reconstruction after pancreatectomy for pancreatic cancer *J Gastrointest Surg* 2014;18(11):2016—2025.

[KURIHARA2013] Kurihara C, Yoshimi F, Sasaki K, Nakao K, Iijima T, Kawasaki H, et al. Impact of portal vein invasion and resection length in pancreatoduodenectomy on the survival rate of pancreatic head cancer. *Hepatogastroenterology* 2013;60(127):1759-1765.

[LAPSHYN2016] Lapshyn H, Bronsert P, Bolm L, Werner M, Hopt UT, Makowiec F, et al. Prognostic factors after pancreatoduodenectomy with en bloc portal venous resection for pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401(1):63-69.

[LIAO2014] Liao K, Wang H, Chen Q, WU Z, Zhang L. Prosthetic graft for superior mesenteric-portal vein reconstruction in pancreaticoduodenectomy: a retrospective, multicenter study. *J Gastrointest Surg* 2014;18(8):1452-1461.

[LIU2015] Liu L, Katz MH, Lee SM, Fischer LK, Prakash L, Parker N et al. Superior Mesenteric Artery Margin of

Posttherapy Pancreaticoduodenectomy and Prognosis in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(10):1395-403.

[MALLEO2017] Malleo G, Maggino L, Marchegiani G, Feriani G, Esposito A, Landoni L et al. Pancreatectomy with venous resection for pT3 head adenocarcinoma: Perioperative outcomes, recurrence pattern and prognostic implications of histologically confirmed vascular infiltration. *Pancreatology*. 2017;17(5):847-857.

[MAYUMI1997] Mayumi T, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Kanai M, et al. Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Int J Pancreatol*. 1997;22(1):15-21.

[MIERKE2016] Mierke F, Hempel S, Distler M, Aust DE, Saeger HD, Weitz J, et al. Impact of Portal Vein Involvement from Pancreatic Cancer on Metastatic Pattern After Surgical Resection. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(Suppl 5):730-736.

[MITTAL2015] Mittal A, de Reuver PR, Shanbhag S, Staerke RF, Neale M, Thoo C, et al. Distal pancreatectomy, splenectomy, and celiac axis resection (DPS-CAR): common hepatic arterial stump pressure should determine the need for arterial reconstruction. *Surgery*. 2015;157(4):811-817.

[MIURA2014] Miura T, Hirano S, Nakamura T, Tanaka E, Shichinohe T, Tsuchikawa T, et al. A new preoperative prognostic scoring system to predict prognosis in patients with locally advanced pancreatic body cancer who undergo distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection: a retrospective cohort study. *Surgery*. 2014;155(3):457-67.

[MOLLBERG2011] 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*. 2011;254(6):882-93.

[MURAKAMI2015] Murakami Y, Satoi S, Motoi F, Sho M, Kawai M, Matsumoto I, et al. Portal or superior mesenteric vein resection in pancreatoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *Br J Surg*. 2015;102(7):837-46.

[NAKAMURA2016A] Nakamura T, Hirano S, Noji T, Asano T, Okamura K, Tsuchikawa T, et al. Distal Pancreatectomy with en Bloc Celiac Axis Resection (Modified Appleby Procedure) for Locally Advanced Pancreatic Body Cancer: A Single-Center Review of 80 Consecutive Patients. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(Suppl 5):969-75.

[NAKAO2012] Nakao A, Kanzaki A, Fujii T, Kodera Y, Yamada S, Sugimoto H et al. Correlation Between Radiographic Classification and Pathological Grade of Portal Vein Wall Invasion in Pancreatic Head Cancer. *Ann Surg*. 2012;255(1):103-8.

[NEOPTOLEMOS2017] Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label,

- randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10073):1011–1024.
- [NIMURA1976] Nimura Y, Hattori T, Miura K, Nakashima N, Hibi M. Resection of advanced pancreatic body-tail carcinoma by Appleby's operation. *Shujutu*. 1976;30:885–9.
- [NCCN2018] NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology : Pancreatic adenocarcinoma Version 1.2019 – November 8, 2018  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/recently\\_updated.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx)
- [OKABAYASHI2015] Okabayashi T, Shima Y, Iwata J, Morita S, Sumiyoshi T, Kozuki A, et al. Reconsideration about the aggressive surgery for resectable pancreatic cancer: a focus on real pathological portosplenomesenteric venous invasion. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(4):487-94.
- [OKADA2013] Okada K, Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, et al. Surgical strategy for patients with pancreatic body/tail carcinoma: who should undergo distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection? *Surgery*. 2013;153(3):365–372.
- [ONO2015] Ono Y, Matsueda K, Koga R, Takahashi Y, Arita J, Takahashi M, et al. Sinistral portal hypertension after pancreaticoduodenectomy with splenic vein ligation. *Br J Surg*. 2015;102(3):219-28.
- [OUAISSI2014] OuaiSSI M, Turrini O, Hubert C, Louis G, Gigot JF, Mabrut JY. Vascular resection during radical resection of pancreatic adenocarcinomas: evolution over the past 15 years. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014;21(9):623-38.
- [PAYE2015] Paye F, Micelli Lupinacci R, Bachellier P, Boher JM, Delperro JR, et al. Distal pancreatectomy for pancreatic carcinoma in the era of multimodal treatment. *Br J Surg*. 2015;102(3):229-36.
- [PETERS2016] Peters NA, Javed AA, Cameron JL, Makary MA, Hirose K, Pawlik TM et al. Modified Appleby Procedure for Pancreatic Adenocarcinoma : Does Improved Néoadjuvant Therapy Warrant Such an Aggressive Approach ? *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3757-64.
- [PETRELLI2017] Petrelli F, Inno A, Barni S, Ghidini A, Labianca R, Falconi M et al. Borderline resectable pancreatic cancer : More than an anatomical concept. *Dig Liver Dis*. 2017;49(2):223-226.
- [RAMACCIATO2009] Ramacciato G, Mercantini P, Petrucciani N, Giaccaglia V, Nigri G, Ravaioli M, et al. Does portal-superior mesenteric vein invasion still indicate irresectability for pancreatic carcinoma? *Ann Surg Oncol*. 2009;16(4):817-25.
- [RAMACCIATO2016] Ramacciato G, Nigri G, Petrucciani N, Pinna AD, Ravaioli M, Jovine E, et al. Pancreatectomy with Mesenteric and Portal Vein Resection for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Multicenter Study of 406 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(6):2028–2037.
- [RAVIKUMAR2013] Ravikumar R, Holroyd D, Fusai G. Is there a role for arterial reconstruction in surgery for pancreatic cancer? *World J Gastrointest Surg*. 2013;5(3):27–9.
- [RAVIKUMAR2014] Ravikumar R, Sabin C, Abu Hilal M, Bramhall S, White S, Wigmore S, et al. Portal vein resection in borderline resectable pancreatic cancer: a United Kingdom multicenter study. *J Am Coll Surg*. 2014;218(3):401-11.
- [RAVIKUMAR2017] Ravikumar R, Sabin C, Abu Hilal M, Al-Hilli A, Aroori S, Bond-Smith G, et al. Impact of portal vein infiltration and type of venous reconstruction in surgery for borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2017;104(11):1539-1548.
- [REHDESS2012] Rehders A, Stoecklein NH, Güray A, Riediger R, Alexander A, Knoefel WT. Vascular invasion in pancreatic cancer: tumor biology or tumor topography? *Surgery*. 2012;152(3 Suppl 1):S143-51.
- [ROCH2016] Roch AM, House MG, Cioffi J, Ceppa EP, Zyromski NJ, Nakeeb A, et al. Significance of Portal Vein Invasion and Extent of Invasion in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(3):479-87.
- [ROSSO2013] Rosso E, Langella S, Addeo P, Nobili C, Oussoultzoglou E, Jaeck D, et al. A Safe Technique for Radical Antegrade Modular Pancreatoduodenectomy with Venous Resection for Pancreatic Cancer. *J Am Coll Surg*. 2013;217(5):e35-9.
- [SCHORN2017] 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*. 2017;55:96-106.
- [SONG2017] Song W, Yang Q, Chen L, Sun Q, Zhou D, Ye S et al. Pancreatoduodenectomy combined with portal-superior mesenteric vein resection and reconstruction with interposition grafts for cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(46):81520-81528.
- [SONG2017A] Song A, Liu F, Wu L, Si X, Zhou Y. Histopathologic tumor invasion of superior mesenteric vein/ portal vein is a poor prognostic indicator in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: results from a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(20):32600-32607.
- [SPERTI2010] Sperti C, Berselli M, Pedrazzoli S. Distal Pancreatectomy for Body-Tail Pancreatic Cancer: Is There a Role for Celiac Axis Resection? *Pancreatol*. 2010;10(4):491–8.
- [STRASBERG2011] Strasberg SM, Bhalla S, Sanchez LA, Linehan DC. Pattern of venous collateral development after splenic vein occlusion in an extended Whipple procedure: comparison with collateral vein pattern in cases of sinistral portal hypertension. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(11):2070–9.
- [STRASBERG2012] Strasberg SM, Fields R. Left-sided pancreatic cancer: distal pancreatectomy and its variants: radical antegrade modular pancreatosplenectomy and distal pancreatectomy with celiac axis resection. *Cancer J*. 2012;18(6):562-70.

[STRASBERG2012A] Strasberg SM, Sanchez LA, Hawkins WG, Fields RC, Linehan DC. Resection of tumors of the neck of the pancreas with venous invasion: the "Whipple at the Splenic Artery (WATSA)" procedure. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(5):1048-54.

[STROBEL2017] Strobel O, Hank T, Hinz U, Bergmann F, Schneider L, Springfield C et al. Pancreatic Cancer Surgery: The New R-status Counts. *Ann Surg.* 2017;265(3):565-573.

[TANAKA2017] Tanaka H, Nakao A, Oshima K, Iede K, Oshima Y, Kobayashi H, et al. Splenic vein reconstruction is unnecessary in pancreatoduodenectomy combined with resection of the superior mesenteric vein portal vein confluence according to short term outcomes. *HPB (Oxford).* 2017;19(9):785-792.

[TRANCAO2014] Tran Cao HS, Balachandran A, Wang H, Nogueras-González GM, Bailey CE, Lee JE, et al. Radiographic Tumor-Vein Interface as a Predictor of Intraoperative, Pathologic and Oncologic Outcomes in Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(2):269-278.

[TURRINI2010] Turrini O, Wiebke EA, Delperio JR, Viret F, Lillemoe KD, Schmidt CM. Preservation of replaced or accessory right hepatic artery during pancreatoduodenectomy for adenocarcinoma: impact on margin status and survival. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(11):1813-1819.

[TURRINI2013] Turrini O, Ewald J, Barbier L, Mokart D, Blache JL, Delperio JR. Should the portal vein be routinely resected during pancreatoduodenectomy for adenocarcinoma? *Ann Surg.* 2013;257(4):726-30.

[WAGNER2004] Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2004;91(5):586-94.

[WANG2011] Wang J, Estrella JS, Peng L, Rashid A, Varadhachary GR, Wang H et al. Histologic tumor involvement of superior mesenteric vein/portal vein predicts poor prognosis in patients with stage II pancreatic adenocarcinoma treated with neoadjuvant chemoradiation. *Cancer.* 2011;118(15):3801-11.

[WANG2014] Wang F, Gill AJ, Neale M, Puttaswamy V, Gananaadha S, Pavlakis N, et al. Adverse tumor biology associated with mesenterico-portal vein resection influences survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(6):1937-47.

[WORN2013] Worni M, Castleberry AW, Clary BM, Gloor B, Carvalho E, Jacobs DO, et al. Concomitant vascular reconstruction during pancreatotomy for malignant disease: a propensity score-adjusted, population-based trend analysis involving 10,206 patients. *JAMA Surg.* 2013;148(4):331-8.

[YAMADA2013] Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, Nomoto S, Takeda S, Kodera Y, et al. Aggressive surgery for borderline resectable pancreatic cancer: evaluation of National Comprehensive Cancer Network guidelines. *Pancreas* 2013;42(6):1004-10.

[YAMAMOTO2017] Yamamoto M, Akamatsu N, Aoki T, Sakamoto Y, Tamura S, Hasegawa K, et al. Safety and efficacy of cryopreserved homologous veins for venous reconstruction in pancreatoduodenectomy. *Surgery.* 2017;161(2):385-393.

[YAMAMOTO2018] Yamamoto T, Sato S, Kawai M, Motoi F, Sho M, Uemura KI, et al. Is distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection effective for patients with locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma? -Multicenter surgical group study. *Pancreatology.* 2018;18(1):106-113.

[YEKEBAS2008] Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, Kunze C, Marx A, Vashist YK, et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg.* 2008;247(2):300-9.

[YU2014] Yu XZ, Li J, Fu DL, Di Y, Yang F, Hao SJ, et al. Benefit from synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatoduodenectomy for cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(4):371-8.

[ZHOU2012] Zhou Y, Zhang Z, Liu Y, Li B, Xu D. Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Surg.* 2012;36(4):884-91.

#### Références question 41 :

[ELAMRANI2018] El Amrani M, Clement G, Lenne X, Farges O, Delperio JR, Theis D, et al. Failure-to-rescue in Patients Undergoing Pancreatectomy: Is Hospital Volume a Standard for Quality Improvement Programs? Nationwide Analysis of 12,333 Patients. *Ann Surg.* 2018 Nov;268(5):799-807

[FARGES2017] Farges O, Bendersky N, Truant S, Delperio JR, Pruvot FR, Sauvanet A. The Theory and Practice of Pancreatic Surgery in France. *Ann Surg.* 2017 Nov;266(5):797-804.

[HARRIS2015] Harris JW, Martin JT, Maynard EC, McGrath PC, Tzeng CW. Increased morbidity and mortality of a concomitant colectomy during a pancreatoduodenectomy: an NSQIP propensity-score matched analysis. *HPB (Oxford).* 2015;17(9):846-54.

[HARTWIG2015] Hartwig W, Gluth A, Hinz U, Bergmann F, Spronk PE, Hackert T, et al. Total pancreatectomy for primary pancreatic neoplasms: renaissance of an unpopular operation. *Ann Surg.* 2015;261(3):537-46.

[JOHNSTON2016] Johnston WC, Hoen HM, Cassera MA, Newell PH, Hammill CW, Hansen PD, et al. Total pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: review of the National Cancer Data Base. *HPB (Oxford).* 2016;18(1):21-8.

[KLEEFF2007] Kleeff J, Diener MK, Z'graggen K, Hinz U, Wagner M, Bachmann J, et al. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann Surg.* 2007;245(4):573-82.

[MARSMAN2016] Marsman EM, de Rooij T, van Eijck CH, Boerma D, Bonsing BA, van Dam RM, et al.

Pancreatoduodenectomy with colon resection for cancer: A nationwide retrospective analysis. *Surgery*. 2016;160(1):145-152.

[PAYE2015] Paye F, Micelli Lupinacci R, Bachellier P, Boher JM, Delpero JR; French Surgical Association (AFC). Distal pancreatectomy for pancreatic carcinoma in the era of multimodal treatment. *Br J Surg*. 2015;102(3):229-36.

[REDDY2009] Reddy S, Wolfgang CL, Cameron JL, Eckhauser F, Choti MA, Schulick RD, et al. Total Pancreatectomy for Pancreatic Adenocarcinoma: Evaluation of Morbidity and Long-Term Survival. *Ann Surg*. 2009;250(2):282-7.

[SATOI2016] Satoi S, Murakami Y, Motoi F, Sho M, Matsumoto I, Uemura K, et al. Reappraisal of Total Pancreatectomy in 45 Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma in the Modern Era Using Matched-Pairs Analysis: Multicenter Study Group of Pancreatobiliary Surgery in Japan. *Pancreas*. 2016;45(7):1003-9.

[SULPICE2015] Sulpice L, Farges O, Goutte N, Bendersky N, Dokmak S, Sauvanet A, et al. Laparoscopic Distal Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Time for a Randomized Controlled Trial? Results of an All-inclusive National Observational Study. *Ann Surg*. 2015;262(5):868-73.

#### Références question 42 :

[AGALIANOS2016] Agalianos C, Gouvas N, Papaparaskeva K, Dervenis C. Positive para-aortic lymph nodes following pancreatectomy for pancreatic cancer. Systematic review and meta-analysis of impact on short term survival and association with clinicopathologic features. *HPB (Oxford)*. 2016;18(8):633-41.

[BARTLETT2014] Bartlett EK, Wachtel H, Fraker DL, Vollmer CM, Drebin JA, Kelz RR, et al. Surgical palliation for pancreatic malignancy: practice patterns and predictors of morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(7):1292-8.

[GILLEN2012] Gillen S, Schuster T, Friess H, Kleeff J. Palliative resections versus palliative bypass procedures in pancreatic cancer--a systematic review. *Am J Surg*. 2012;203(4):496-502.

[GURASAMY2013] Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR. Prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD008533

[HACKERT2016] Hackert T, Niesen W, Hinz U, Tjaden C, Strobel O, Ulrich A Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer *Eur J Surg Oncol*. 2017 Feb;43(2):358-363.

[KNEUERTZ2011] Kneuert PJ, Cunningham SC, Cameron JL, Torrez S, Tapazoglou N, Herman JM, et al. Palliative surgical management of patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma: trends and lessons learned from a large, single institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(11):1917-27.

[KOMO2016] Komo T, Murakami Y, Kondo N, Uemura K, Hashimoto Y, Nakagawa N, et al. Prognostic Impact of

Para-Aortic Lymph Node Micrometastasis in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(6):2019-27.

[KONINGER2008] Köninger J, Wente MN, Müller-Stich BP, di Mola FF, Gutt CN, Hinz U, et al. R2 resection in pancreatic cancer--does it make sense? *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393(6):929-34.

[LIU2016A] Liu C, Lu Y, Luo G, Cheng H, Guo M, Liu Z, et al. Which patients with para-aortic lymph node (LN16) metastasis will truly benefit from curative pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer? *Oncotarget*. 2016;7(20):29177-86.

[MICHALSKI2008] Michalski CW, Erkan M, Hüser N, Müller MW, Hartel M, Friess H, et al. Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review. *Dig Surg*. 2008;25(6):473-80.

[MULLER2008] Müller MW, Friess H, Köninger J, Martin D, Wente MN, Hinz U, et al. Factors influencing survival after bypass procedures in patients with advanced pancreatic adenocarcinomas. *Am J Surg*. 2008;195(2):221-8.

[PAIELLA2016a] Paiella S, Sandini M, Gianotti L, Butturini G, Salvia R, Bassi C. The prognostic impact of para-aortic lymph node metastasis in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(5):616-24.

[SATOI2015] Satoi S, Murakami Y, Motoi F, Uemura K, Kawai M, Kurata M, et al. Reappraisal of peritoneal washing cytology in 984 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent margin-negative resection. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(1):6-14.

[SCHWARZ2014] Schwarz L, Lupinacci RM, Svrcek M, Lesurtel M, Bubenheim M, Vuarnesson H, et al. Para-aortic lymph node sampling in pancreatic head adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2014;101(5):530-8.

[TACHEZY2016] Tachezy M, Gebauer F, Janot M, Uhl W, Zerbi A, Montorsi M, et al. Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. *Surgery*. 2016;160(1):136-144.

[TOL2015] Tol JA, Eshuis WJ, Besselink MG, van Gulik TM, Busch OR, Gouma DJ. Non-radical resection versus bypass procedure for pancreatic cancer - a consecutive series and systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(2):220-7.

[WALTER2011] Walter J, Nier A, Rose T, Egberts JH, Schafmayer C, Kuechler T, et al. Palliative partial pancreaticoduodenectomy impairs quality of life compared to bypass surgery in patients with advanced adenocarcinoma of the pancreatic head. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(9):798-804.

[YOSHIOKA2012] Yoshioka R, Saiura A, Koga R, Arita J, Takemura N, Ono Y, et al. The implications of positive peritoneal lavage cytology in potentially resectable pancreatic cancer. *World J Surg*. 2012;36(9):2187-91.

[ZANINI2015] Zanini N1, Lombardi R, Masetti M, Giordano M, Landolfo G, Jovine E. Surgery for isolated liver metastases from pancreatic cancer. *Updates Surg*. 2015;67(1):19-25.

#### Références question 43 :

[ARTIFON2006] Artifon EL, Sakai P, Cunha JE, Dupont A, Filho FM, Hondo FY, et al. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(9):2031-7.

[CHO2008] Cho YK, Shin JH, Oh SY. Significance of palliative gastrojejunostomy for unresectable pancreatic head carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(81):254-7.

[GLAZER2014] Glazer ES, Hornbrook MC, Krouse RS. A meta-analysis of randomized trials: immediate stent placement vs. Surgical bypass in the palliative management of malignant biliary obstruction. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(2):307-1.

[GREY2012] GRAY PJ, WANG J, PAWLIK TM, EDIL BH, SCHULICK HRUBAN R, DAO H et al, Factors Influencing Survival in Patients Undergoing Palliative Bypass for Pancreatic Adenocarcinoma *J Surg Oncol* 2012;106:66–71

[KNEUERTZ2011] Kneuertz PJ, Cunningham SC, Cameron JL, Torrez S, Tapazoglou N, Herman JM, et al. Palliative surgical management of patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma: trends and lessons learned from a large, single institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(11):1917-27.

[KOHAN2015] Kohan G, Ocampo CG, Zandalazini HI, Klappenbach R, Yazyi F, Ditulio O, et al. Laparoscopic hepaticojejunostomy and gastrojejunostomy for palliative treatment of pancreatic head cancer in 48 patients. *Surg Endosc*. 2015;29(7):1970-5.

[LYONS2012] Lyons JM, Karkar A, Correa-Gallego CC, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Operative procedures for unresectable pancreatic cancer: does operative bypass decrease requirements for postoperative procedures and in-hospital days? *HPB (Oxford)*. 2012;14(7):469-75.

[MANN2009] Mann CD, Thomasset SC, Johnson NA, Garcea G, Neal CP, Dennison AR, et al. Combined biliary and gastric bypass procedures as effective palliation for unresectable malignant disease. *ANZ J Surg*. 2009;79(6):471-5.

[MIN2017] Min SH, Son SY, Jung DH, Lee CM, Ahn SH, Park DJ, et al. Laparoscopic gastrojejunostomy versus duodenal stenting in unresectable gastric cancer with gastric outlet obstruction. *Ann Surg Treat Res*. 2017;93(3):130-136.

[MOURADIDES2017] Mouradides C, Taha A, Borbath I, Deprez PH, Moreels TG. How to treat intestinal obstruction due to malignant recurrence after Whipple's resection for pancreatic head cancer: Description of 2 new endoscopic techniques. *World J Gastroenterol*. 2017 Sep 7;23(33):6181-6186.

[MUKHERJEE2007] Mukherjee S, Kocher HM, Hutchins RR, Bhattacharya S, Abraham AT. Palliative surgical bypass for pancreatic and peri-ampullary cancers. *J Gastrointest Cancer*. 2007;38(2-4):102-7.

[NAGARAJA2014] Nagaraja V, Eslick GD, Cox MR. Endoscopic stenting versus operative gastrojejunostomy for malignant gastric outlet obstruction-a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized trials. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(2):92-8.

[NAVARRA2006] Navarra G, Musolino C, Venneri A, De Marco ML, Bartolotta M. Palliative antecolic isoperistaltic gastrojejunostomy: a randomized controlled trial comparing open and laparoscopic approaches. *Surg Endosc*. 2006;20(12):1831-4.

[ODDEL2010] Odell D, Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM. The Obstructed Pancreatico-biliary Drainage Limb: Presentation, Management, and Outcomes. *J Gastrointest Surg* (2010) 14:1414–1421

[PANNALA2011] Pannala R, Brandabur JJ, Gan SI, Gluck M, Irani S, Patterson DJ, et al. Afferent limb syndrome and delayed GI problems after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: single-center, 14-year experience. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(2):295-302.

[PEREZ-MIRANDA2017] Perez-Miranda M, Tyberg A, Poletto D, Toscano E, Gaidhane M, Desai AP, et al. EUS-guided Gastrojejunostomy Versus Laparoscopic Gastrojejunostomy: An International Collaborative Study *J Clin Gastroenterol*. 2017 Nov/Dec;51(10):896-899).

[TSAUO2016] Tsauo J, Yoo MW, Song HY, Hwang DW, Park JH, Ryu MH, et al. Partially-covered stent placement versus surgical gastrojejunostomy for the palliation of malignant gastroduodenal obstruction secondary to pancreatic cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(11):2233-40.

[UEMURA2018] Uemura S, Iwashita T, Iwata K, Mukai T, Osada S, Sekino T, et al. Endoscopic duodenal stent versus surgical gastrojejunostomy for gastric outlet obstruction in patients with advanced pancreatic cancer. *Pancreatol*. 2018 pii: S1424-3903(18)30082-6. [Epub ahead of print].

[UPCHURCH2018] Upchurch E, Ragusa M, Cirocchi R. Stent placement versus surgical palliation for adults with malignant gastric outlet obstruction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD012506.

[WALTER2011] Walter J, Nier A, Rose T, Egberts JH, Schafmayer C, Kuechler T, et al. Palliative partial pancreaticoduodenectomy impairs quality of life compared to bypass surgery in patients with advanced adenocarcinoma of the pancreatic head. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(9):798-804.

[YOSHIDA2017] Yoshida Y, Fukutomi A, Tanaka M, Sugiura T, Kawata N, Kawai S, et al. Gastrojejunostomy versus duodenal stent placement for gastric outlet

obstruction in patients with unresectable pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2017;17(6):983-89.

#### Références question 45 :

[BARBIER2013] Barbier L, Jamal W, Dokmak S, Aussilhou B, Corcos O, Ruszniewski P, et al. Impact of total pancreatectomy: short- and long-term assessment. *HPB (Oxford)*. 2013;15(11):882-92.

[BEGER2018] Beger HG, Poch B, Mayer B, Siech M. New Onset of Diabetes and Pancreatic Exocrine Insufficiency After Pancreaticoduodenectomy for Benign and Malignant Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Long-term Results. *Ann Surg*. 2018;267(2):259-270.

[BENINI2013] Benini L, Amodio A, Campagnola P, Agugiario F, Cristofori C, Micciolo R, et al. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection. *Pancreatology*. 2013;13(1):38-42.

[BURKHART2015] Burkhart RA, Gerber SM, Tholey RM, Lamb KM, Somasundaram A, McIntyre CA, et al. Incidence and Severity of Pancreatogenic Diabetes After Pancreatic Resection. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(2):217-25.

[DEBRUIJN2015] De Bruijn KM, van Eijck CH. New-onset Diabetes After Distal Pancreatectomy: A Systematic Review. *Ann Surg*. 2015;261(5):854-61.

[ESHUIS2015] Eshuis WJ, de Bree K, Sprangers MA, Bennink RJ, van Gulik TM1, Busch OR, et al. Gastric emptying and quality of life after pancreatoduodenectomy with retrocolic or antecolic gastroenteric anastomosis. *Br J Surg*. 2015;102(9):1123-32.

[FARNELL2005] Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, DiMagna EP, Burgart LJ, Dahl TR, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery*. 2005;38(4):618-28.

[FISHER2017] Fisher AV, Fernandes-Taylor S, Campbell-Flohr SA, Clarkson SJ, Winslow ER, Abbott DE, et al. 30-day Readmission After Pancreatic Resection: A Systematic Review of the Literature and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2017;266(2):242-250.

[FONG2017] Fong ZV, Alvino DM, Castillo CF, Nipp RD, Traeger LN, Ruddy M, et al. Health-related Quality of Life and Functional Outcomes in 5-year Survivors After Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. 2017;266(4):685-692.

[GIANOTTI2018] Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, Hackert T, Conlon K, et al. Gerritsen A2, Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2018;164(5):1035-1048.

[HALLORAN2011] Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, Raraty MG, Sutton R, Neoptolemos JP, et al. Partial pancreatic resection for pancreatic malignancy is

associated with sustained pancreatic exocrine failure and reduced quality of life: a prospective study. *Pancreatology*. 2011;11(6):535-45.

[HARTWIG2015] Hartwig W, Gluth A, Hinz U, Bergmann F, Spronk PE, Hackert T, et al. Total pancreatectomy for primary pancreatic neoplasms: renaissance of an unpopular operation. *Ann Surg*. 2015;261(3):537-46.

[HATA2016] Hata T, Ishida M, Motoi F, Sakata N, Yoshimatsu G, Naitoh T, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for the Development of Postoperative Hepatic Steatosis After Total Pancreatectomy. *Pancreas*. 2016;45(3):362-9.

[HIRANO2010] Hirano S, Kondo S, Tanaka E, Shichinohe T, Tsuchikawa T, Kato K, et al. Postoperative bowel function and nutritional status following distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection. *Dig Surg*. 2010;27(3):212-6.

[KECK2016] Keck T, Wellner UF, Bahra M, Klein F, Sick O, Niedergethmann M, et al. Pancreatogastrostomy Versus Pancreatojejunostomy for RECOstruction After PANCreatoduodenectomy (RECOPANC, DRKS 00000767): Perioperative and Long-term Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2016;263(3):440-9.

[LAITINEN2017] Laitinen I, Sand J, Peromaa P, Nordback I, Laukkanen J. Quality of life in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing pancreatoduodenectomy. *Pancreatology*. 2017;17(3):445-450.

[LIM2016] Lim PW, Dinh KH, Sullivan M, Wassef WY, Zivny J, Whalen GF, et al. Thirty-day outcomes underestimate endocrine and exocrine insufficiency after pancreatic resection. *HPB (Oxford)*. 2016;18(4):360-6.

[MAKER2017] Maker AV, Sheikh R, Bhagia V, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Perioperative management of endocrine insufficiency after total pancreatectomy for neoplasia. *Langenbecks Arch Surg*. 2017;402(6):873-883.

[NEGOI2017] Negoii I, Hostiuc S, Runcanu A, Negoii RI, Beuran M. Superior mesenteric artery first approach versus standard pancreatoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017;16(2):127-138.

[NIMURA2012] Nimura Y, Nagino M, Takao S, Takada T, Miyazaki K, Kawarada Y, et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19(3):230-41.

[OKAMURA2012] Okamura Y, Sugimoto H, Yamada S, Fujii T, Nomoto S, Takeda S, et al. Risk factors for hepatic steatosis after pancreatectomy: a retrospective observational cohort study of the importance of nutritional management. *Pancreas*. 2012;41(7):1067-72.

[PHILLIPS2015] Phillips ME. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. *Pancreatology*. 2015;15(5):449-455.

[SABATER2016] Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, Boadas J, Domínguez-Muñoz JE, Falconi M, et al. Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery. *Ann Surg*. 2016;264(6):949-958.

[SCHOLTEN2018] Scholten L, Mungroop TH, Haijink SAL, Issa Y, van Rijssen LB, Koerkamp BG, et al. New-onset diabetes after pancreatoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2018;pii: S0039-6060(18)30081-3. [Epub ahead of print].

[SHIRAKAWA2012] Shirakawa S, Matsumoto I, Toyama H, Shinzeki M, Ajiki T, Fukumoto T, et al. Pancreatic Volumetric Assessment as a Predictor of New-Onset Diabetes Following Distal Pancreatectomy. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(12):2212-9.

[SIKKENS2014] Sikkens EC, Cahen DL, de Wit J, Looman CW, van Eijck C, Bruno MJ. Prospective assessment of

the influence of pancreatic cancer resection on exocrine pancreatic function. *British Journal of Surgery*. 2014;101(2):109-13.

[SPEICHER2010] Speicher JE, Traverso LW. Pancreatic exocrine function is preserved after distal pancreatectomy. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(6):1006-11.

[TAN2016] Tan H-J et al, *J Clin Oncol* (2016);34:1231-1238

[TRAN2004] Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg*. 2004;240(5):738-45.

[UEDA2017] Ueda H, Ban D, Kudo A, Ochiai T, Tanaka S, Tanabe M. Refractory Long-Term Cholangitis After Pancreaticoduodenectomy: A Retrospective Study. *World J Surg*. 2017;41(7):1882-1889.

## 10. THÉMATIQUE 8 : ANATOMIE-PATHOLOGIQUE DE LA PIÈCE OPÉRATOIRE

### 10.1. Questions traitées dans cette thématique

Question 46 : Comment doit-être traitée la pièce opératoire par le chirurgien et par le pathologiste ?

Question 47 : Quels sont les items minimaux à faire figurer dans le compte rendu anatomo-pathologique ?

Question 48 : Quelle est la définition d'une résection R0 vs R1 ?

Question 49 : Quelles sont les spécificités du CR anatomo-pathologique après traitement antitumoral préopératoire ?

### 10.2. Sélection bibliographique

#### 10.2.1. QUESTIONS 46 A 49

##### ❖ Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (Équation 22). Une seule équation de recherche a été construite pour répondre aux questions 46 à 49.

Quelques références complémentaires ont également été incluses dans cette sélection. La méthode de recherche utilisée pour les obtenir est la suivante :

- recherche sur PubMed avec les mots-clés : "pancreatic cancer, surgery, margin of resection +/- venous invasion +/- perineural invasion +/- neoadjuvant treatment"

##### ❖ Critères de sélection des études

Population : patients adultes

Pathologies concernées : adénocarcinomes du pancréas

Interventions concernées : pièces de duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) et de spléno-pancréatectomies gauches (SPC), pièces opératoires après traitement néoadjuvant

Types d'examen concernés : inclusion et coupes de la pièce opératoire, encrage des marges

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas

Critères de jugement retenus : qualité des marges d'exérèse, nombre de ganglions analysés, taux de détection des engainements périnerveux, réponse tumorale, survie

##### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 185 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 111 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- hors sujet ;
- pathologies non retenues : études sur tumeurs neuro-endocrines (TNE), tumeurs pseudopapillaires et solides du pancréas (TPSP), carcinomes à cellules acineuses ;
- population : études avec un nombre de patients/effectif inclus insuffisant.

Par la suite, 63 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 11 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 52 références complémentaires ont été intégrées (dont 10 provenant d'autres équations de recherche du projet).

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 63 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 10.3. Question 46 : Comment doit-être traitée la pièce opératoire par le chirurgien et par le pathologiste ?

#### 10.3.1.SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

Les méthodes de prise en charge des pièces de pancréatectomies sont multiples, principalement en ce qui concerne les pièces de duodéno pancréatectomie céphalique (DPC). Cette hétérogénéité de prise en charge est responsable d'une hétérogénéité majeure dans les séries chirurgicales rétrospectives de la littérature (marges atteintes, ratio RO/R1, valeur pronostique du statut R...). La majorité des études se sont quasi uniquement intéressées à la DPC et non aux (spléno) pancréatectomies gauches.

Les recommandations du Royal College of Pathologists (UK) en 2002 proposaient pour la DPC un encrage limité au processus unciné ainsi qu'une sélection minimale des marges à analyser et des prélèvements basés sur une technique de section non axiale des pièces opératoires de DPC. En 2006, C. Verbeke et coll. ont suggéré qu'une prise en charge standardisée des pièces de DPC améliorerait la qualité de l'examen anatomopathologique (NP3) [VERBEKE2006]. Cette approche repose sur (i) un encrage standardisé des marges avec une couleur spécifique pour la face antérieure, l'empreinte de la veine mésentérique, la lame rétroporte/empreinte de l'artère mésentérique supérieure et la face postérieure, (ii) des coupes axiales de la pièce de DPC, perpendiculaires au duodénum avec une inclusion massive des marges encrées ainsi que de la recoupe pancréatique gauche, de la recoupe biliaire haute et des recoupes hautes et basses digestives.

#### Faut-il encrer les pièces de pancréatectomie ?

Il n'y a pas d'étude prospective randomisée ayant comparé les résultats de l'analyse anatomopathologique avec et sans encrage des pièces chirurgicales. Dans les études rétrospectives monocentriques présentées ci-dessous comparant une prise en charge standardisée avec encrage multi-couleur à une prise en charge non standardisée, cette dernière n'est pas décrite (« selon les habitudes des pathologistes »). Il transparait parfois qu'un encrage partiel mono-couleur était réalisé. De plus, l'introduction de l'encrage était associée à l'introduction de la prise en charge « axiale » et systématique des pièces. Il est donc difficile d'évaluer séparément la contribution des 2 facteurs (prise en charge « axiale » et encrage) dans l'amélioration de la qualité de l'analyse.

Dans l'étude princeps de Verbeke et coll., 54 pièces de DPC (26 adénocarcinomes, 15 carcinomes ampullaires, 13 cholangiocarcinomes intra-pancréatiques) prises en charge selon le protocole axial standardisé décrit ci-dessus étaient comparées à 48 DPC (36 adénocarcinomes, 8 carcinomes ampullaires, 4 cholangiocarcinomes intra-pancréatiques) (NP3) [VERBEKE2006]. Le taux de marge positives (< 1 mm) était plus important dans le groupe avec prise en charge standardisée et ceci uniquement dans le groupe des adénocarcinomes (22/26 vs 19/36 p = 0,009).

La totalité des autres études rétrospectives monocentriques (NP4) ont montré des résultats similaires (Tableau 17).

**Tableau 17 : Proportion de résection R1 (marge 1 mm) dans les DPC prises en charge avec un protocole standardisé (STD) ou non standardisé (NON STD). Dans les études avec plusieurs types tumoraux, si les adénocarcinomes (PAC) étaient individualisables, seules ces valeurs étaient reportées. [COPPOLA2016] et [BORZOMATI2016] ont publié la même cohorte.**

	STD R1	NON STD R1	p
[VERBEKE2006] (PAC)	22/26	19/36	0,009
[ESPOSITO2008]	84/111	26/188	< 10-4
[WESTGAARD2011]	24/100	44/118	0,04
[HLAVSA2014]	12/20	25/71	0,003
[SABATER2014]	36/68	7/32	0,003
[GEBAUER2015]	61/118	14/116	< 0,01
[BORZOMATI2016]	33/50	13/50	< 0,01
[COPPOLA2016]	33/50	5/50	< 0,01

Un essai prospectif randomisé par Casadei et coll. a évalué la performance au sein d'une procédure standardisée d'un encrage multi-couleur vs un encrage mono-couleur. 50 patients ont été randomisés, 41 analysés : 22 dans le groupe 5 couleurs (marges encrées par le chirurgien : face antérieure, empreinte de la veine mésentérique, lame rétroporte/empreinte de l'artère mésentérique supérieure, face postérieure, recoupe biliaire) et 19 dans le groupe mono-couleur (marges empreinte de la veine mésentérique et recoupe pancréatiques encrées par le chirurgien et marge lame rétroporte/empreinte de l'artère mésentérique supérieure encrée par le pathologiste). Il n'y avait aucune différence entre les 2 groupes dans le taux de R1 sur la population totale (59,1 % vs 63,2 %) ou le sous-groupe des adénocarcinomes (70,6 % vs 69,2 %). Il n'y avait pas de différence non plus sur le taux des différentes marges atteintes (NP2) [CASADEI2018].

### **Qui doit encrer les pièces de pancréatectomie ?**

Il n'y a aucune étude ayant comparé les résultats de l'analyse anatomopathologique après un encrage de la pièce par le chirurgien, un pathologiste expert en pathologie pancréatique ou un pathologiste généraliste ou en formation. Dans la majorité des études présentées ci-dessus, l'encrage a été réalisé au sein du laboratoire d'anatomie pathologique. Dans des centres à haut volume, le repérage des différentes marges par un pathologiste entraîné était très probablement précis. Le groupe de travail considère qu'un encrage multi-couleur en salle d'opération, fait par le chirurgien, est l'option qui permet le repérage le plus précis dans tous les cas de figures. Le groupe de travail considère que le chirurgien doit repérer par un fil toute section ou patch de veine porte/mésentérique supérieure par un fil afin de faciliter l'analyse histologique de la paroi veineuse qui a un impact pronostique (avis d'experts).

### **Faut-il adopter un protocole standardisé avec la technique de la section axiale pour les pièces de DPC ?**

La majorité des études citées ci-dessus ont comparé une approche standardisée axiale à une approche standardisée mais non axiale ou à une approche non standardisée non axiale floue. Dans une méta-analyse, Chandrasegaram et coll. ont comparé 8 études comportant 882 patients avec une approche standardisée axiale (groupe 1) à 6 études comportant 1 568 patients avec une approche non axiale (groupe 2) (R1 défini comme < 1 mm). L'approche standardisée axiale rapportait au minimum 6 marges (R0 29 % ; 28 en excluant les cas avec traitement néoadjuvant) contre 4 au minimum dans l'approche non axiale (R0 = 49 %) (NP2) [CHANDRASEGARAM2015].

Dans les études rétrospectives monocentriques (NP4) citées ci-dessus, un protocole standardisé axial :

- nécessitait plus de prélèvements (48,6 vs 10,7 p < 0,01 (NP4) [COPPOLA2016] ; 23 vs 15 p = 0,01 (NP4) [VERBEKE2006] ; médiane 12 vs 19 p < 0,001 (NP4) [WESTGAARD2011]) et le taux de R1 était lié au nombre de blocs prélevés (p = 0,03) (NP4) [VERBEKE2006] ;
- permettait d'évaluer plus de ganglions (41,1 vs 17,3 p < 0,01 (NP4) [COPPOLA2016] ; 15 vs 6 p = 0,0001 (NP4) [SABATER2014] ; cas avec > 10 ganglions 40/46 vs 58/129 p < 0,01 [ELEBRO2014] ; médiane 2 vs 10 p < 0,001 (NP4) [WESTGAARD2011]) et de trouver plus fréquemment des ganglions métastatiques, mais de façon inconstante (90 % vs 46 % p < 0,01 (NP4) [COPPOLA2016] ; 1[0-7] vs 1[0-17] p = 0,03 (NP4) [SABATER2014] ; médiane 3 vs 1 p = 0,001 (NP4) [ELEBRO2014] ; 80/118 vs 68/116 ns. (NP4) [GEBAUER2015] ; 31 % vs 57,6 % p = 0,0001 [WESTGAARD2011]) ;
- permettait de détecter plus d'engainements périnerveux, mais de façon inconstante (34/46 vs 71/129 p = 0,03 (NP4) [ELEBRO2014] ; 14/32 vs 62/100 ns. (NP4) [SABATER2014] ; 42 % vs 55,9 % p = 0,043 (NP4) [WESTGAARD2011]).

L'analyse des données du SEER par Gutierrez et coll. (5465 DPC) confirme que le nombre de ganglions métastatiques augmente avec le nombre de ganglions prélevés jusqu'à 10-15 ganglions. Les patients N0 avec au moins 10 ganglions analysés avaient une meilleure médiane de survie que les patients N0 avec moins de 10 ganglions analysés (31 vs 24 mois ; p < 0,001) (NP2) [GUTIERREZ2008]. L'AJCC recommande l'analyse d'au minimum 12 ganglions pour une meilleure évaluation du pronostic à distance. [VANROESSEL2018]

Seule une étude de Sabater et coll. a inclus des pièces de spléno-pancréatectomie gauche comparant une approche non standardisée vs standardisée mais ces dernières n'étaient pas individualisées dans l'analyse (NP4) [SABATER2014].

Le groupe de travail souligne que l'analyse de la totalité des marges (tissu adipeux péri-pancréatique) permet de maximiser le nombre de ganglions analysés.

Après traitement d'induction :

- Le repérage de la tumeur peut être difficile (importante fibrose cicatricielle) et les cellules tumorales peuvent être à distance des zones clairement identifiables comme tumorales (au sein des zones de pancréatite). Le groupe de travail considère qu'il est fréquent qu'un reliquat tumoral soit présent dans la musculature duodénale.
- Il convient donc afin de ne pas faussement conclure à une réponse complète d'inclure la totalité des zones dont l'aspect macroscopique est « non normal » avec un liseré de sécurité de 5 mm afin de ne pas méconnaître des foyers tumoraux résiduels en périphérie (NP4) [VERBEKE2015].
- Le nombre de ganglions identifiable est souvent inférieur à une pièce opératoire réséquée d'emblée. Une inclusion très large du tissu adipeux péri-pancréatique permet d'obtenir plus de ganglions et de mieux analyser les marges.

### 10.3.2.CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

L'encrage de la pièce de DPC et une coupe axiale de la pièce (perpendiculaire au duodénum) améliorent l'évaluation des marges sur la pièce de DPC. (NP3)

L'encrage multi-couleur vs mono-couleur n'améliore pas la performance de la procédure standardisée (NP3). Cependant, le groupe de travail souligne que pour les pathologistes généralistes et en formation, un encrage multi-couleur, par le chirurgien, facilite la prise en charge de la pièce et améliore la description des marges atteintes.

La méthode de coupe axiale de la pièce (perpendiculaire au duodénum) (Figure 2) permet une meilleure analyse de la pièce avec une analyse des marges plus précise, d'analyser plus de ganglions (et de trouver plus de ganglions métastatiques) et de mieux visualiser des engainements périnerveux. (NP3)

La prise en charge macroscopique comprend dans un premier temps une description de la pièce permettant le compléter la première partie du compte rendu standardisé (NP3).

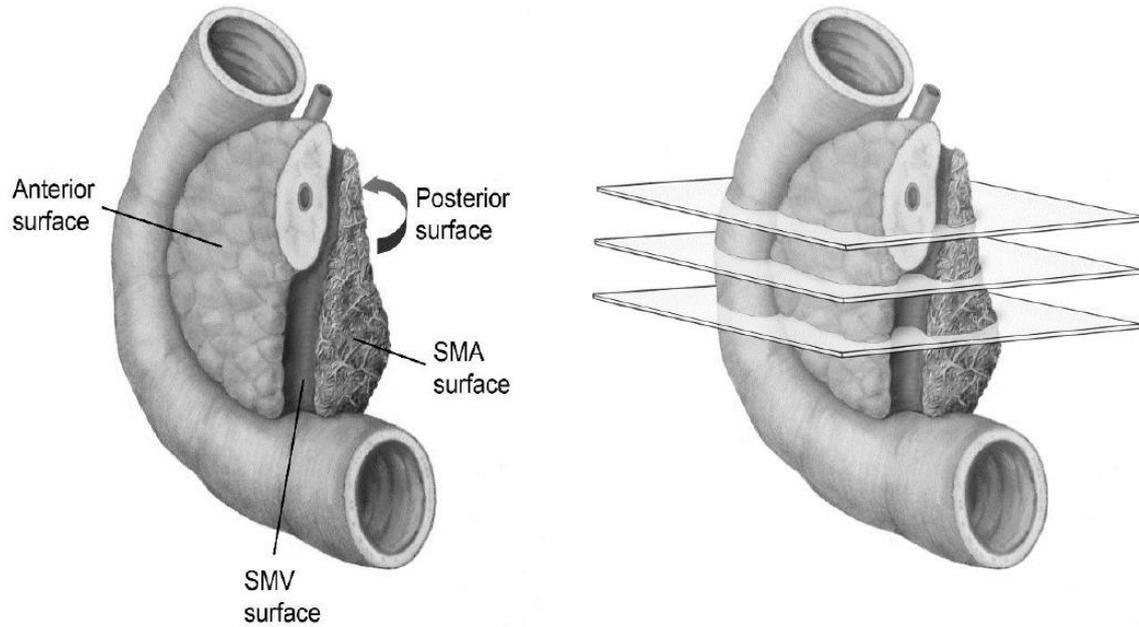
Les prélèvements histologiques doivent permettre dans le cas d'une DPC (NP3) :

- l'analyse de la tumeur (2 blocs minimum/cm de tumeur) ;
- l'analyse des limites (digestives hautes et basses, recoupes biliaire et pancréatique, rapport tumeur-face antérieure, rapport tumeur-empreinte de la veine mésentérique (et/ou patch/section vasculaire), rapport tumeur-lame rétroporte/empreinte de l'artère mésentérique, rapport tumeur-face postérieure) ;
- l'analyse d'au moins 12 ganglions péripancréatiques.
- Les prélèvements histologiques doivent permettre dans le cas d'une (S)PG (NP3) :
- l'analyse de la tumeur (2 blocs minimum/cm de tumeur, inclusion en totalité en cas de traitement néoadjuvant) ;
- l'analyse des limites (recoupes pancréatiques, recoupes vasculaires (veine et artère splénique si présentes, rapport tumeur-face postérieure) ;
- l'analyse du maximum de ganglions péripancréatiques (> 12 si possible).
- Après traitement d'induction :
- il faut inclure la totalité des zones dont l'aspect macroscopique est « non normal » avec un liseré de sécurité de 5 mm (NP3) ;
- l'encrage des marges, le repérage d'éventuels segments veineux réséqués et la technique de coupe axiale sont identiques.

### 10.3.3.RECOMMANDATIONS

Il est recommandé d'encreur (par le chirurgien) la pièce de DPC et d'utiliser une méthode de coupe axiale pour meilleure évaluation de l'invasion des marges. (Grade C).

Figure 2 : Encrage d'une pièce de DPC et technique de la coupe axiale [VERBEKE2013]



## 10.4. Question 47 : Quels sont les items minimaux à faire figurer dans le compte rendu anatomo-pathologique ?

### 10.4.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

La première étape est d'affirmer le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique. Les carcinomes à cellules acineuses peu différenciés et les carcinomes neuroendocrines peu différenciés (surtout à grandes cellules) peuvent faire évoquer un adénocarcinome canalaire pancréatique peu différencié. Les colorations complémentaires et l'étude immuno-histochimique aident au diagnostic. Aucune de ces deux entités ne présentent de mucosécrétion visible à la coloration par le bleu Alcian. Les carcinomes à cellules acineuses montrent une immunoréactivité avec les anticorps anti-trypsine et anti-chymotrypsine mais ce marquage est difficile à mettre au point. L'immunoréactivité avec l'anticorps anti Bcl-10 est plus facile à interpréter et est positive dans 85 % des cas (clone 333,1 ayant une réactivité croisée avec la carboxyl estérase pancréatique) (NP4) [LAROSA2012]. Les carcinomes neuroendocrines montrent classiquement une positivité pour 2 des 3 marqueurs neuroendocrines classiques (Chromogranine A, Synaptophysine, CD56). Des lésions mixtes associant un adénocarcinome canalaire à un ou plusieurs de ces contingents sont possibles.

Deux autres diagnostics différentiels difficiles de l'adénocarcinome canalaire sont les cholangiocarcinomes intra-pancréatiques et les carcinomes ampullaires lorsque le point de départ de la tumeur ne peut être formellement identifié (tumeur volumineuse). Il n'y a pas de panel immunohistochimique permettant de faire la différence entre ces trois entités. Des panels ont été proposés pour différencier les cholangiocarcinomes intra-pancréatiques et les métastases hépatiques d'adénocarcinomes pancréatiques mais ils n'ont pas été validés sur des lésions intra-pancréatiques (NP4) [LOK2014] [PADDEN2016]. La localisation des cellules tumorales vis-à-vis de l'ampoule et de la voie biliaire est alors importante mais parfois insuffisante pour affirmer avec certitude le diagnostic.

- Les cholangiocarcinomes sont classiquement centrés par la voie biliaire principale puis infiltrent le mur duodénal et le pancréas. Des lésions de BILLIN de haut grade sont parfois présentes à distance. Le parenchyme pancréatique est classiquement peu remanié.
- Le carcinome ampillaire est facilement identifiable quand il est centré sur l'ampoule mais peut s'étendre diffusément dans le pancréas. La présence d'un adénome ampillaire peut aider au diagnostic. Si un carcinome ampillaire est suspecté, un phénotypage immunohistochimique (CK7/MUC1/CK20/CDX2) est souhaitable mais ce panel est encore très discuté. Le profil CK7+/MUC1+/ CK20-/CDX2- définirait le phénotype excréto-biliaire et le profil (CK7-/MUC1-/CK20+/CDX2+) définirait le phénotype intestinal (NP4) [ANG2014] [CHANG2013].

Bien que le niveau de preuve soit faible (études monocentriques rétrospectives), il semble qu'une prise en charge macroscopique standardisée des pièces opératoires améliore la qualité de l'analyse histologique (meilleure analyse des marges, augmentation du nombre de ganglion analysés etc. voir Q46).

#### Faut-il utiliser un compte rendu standardisé ?

Katz et coll. ont évalué rétrospectivement 79 comptes rendus anatomopathologiques de pièces opératoires analysées dans le cadre d'un essai thérapeutique prospectif dans lequel 15 institutions ont participé (NP4) [KATZ2011]. Les items basiques (taille tumeur, différenciation...) étaient quasi systématiquement rapportés mais des items importants comme l'évaluation de la lame rétroporte/empreinte de l'artère mésentérique et le stade pTNM AJCC n'étaient reportés que dans 47 % et 49 % des cas respectivement. 39 % des comptes rendus étaient conformes aux recommandations du Collège américain des pathologistes.

Gill et coll. ont évalué l'intérêt d'un compte rendu minimal basé sur les recommandations du CAP et du Collège royal des pathologistes (CRP) (NP3) [GILL2009]. Sur la même période, 109 comptes rendus libres ont été comparés à 68 comptes rendus standardisés. La totalité des marges (94 % vs 11 % p = 0,0011), l'invasion vasculaire (100 % vs 66 % p = 0,0011), l'infiltration périnerveuse (100 % vs 84 % p = 0,0058) et le stade pTNM (100 % vs 56 % p = 0,0112) étaient mieux rapportés dans les comptes rendus standardisés.

Il n'y a pas encore de compte rendu standardisé pour les pièces de pancréatectomie, labélisé par la Société française de pathologie (groupe de travail en cours de création). Le Collège américain des pathologistes et le Collège royal des pathologistes proposent des comptes rendus qui peuvent être utilisés (Figure 3).

## Quels sont les items anatomopathologiques associés à la survie globale ?

La place particulière et la définition des marges de résection sont discutées dans la Q48.

Dans les études utilisant les données du SEER (5 465 DPC Gutierrez et coll. (NP2) [GUTIERREZ2008] ; 5036 Tarantino et coll. (NP2) [TARANTINO2017]) la taille de la tumeur (parfois avec un seuil à 2 cm), la différenciation histologique de la tumeur (grade), la présence d'engainement péri-nerveux et de métastases ganglionnaires étaient associés à la survie globale.

Dans une méta-analyse évaluant la valeur pronostique de l'invasion de la veine mésentérique supérieure et porte (18 études, 5242 patients), la différenciation, la présence de métastases ganglionnaires ainsi que des marges atteintes (critère non défini) étaient associés à la survie globale (NP1) [SONG2017]. Schorn et coll. ont confirmé dans une méta-analyse la valeur pronostique des engainements péri-nerveux (36 études (certaines chevauchantes avec SONG2017), 6 885 patients) (NP1) [SCHORN2017]. Dans une méta-analyse portant sur 6 études (423 patients), Crippa et coll. ont montré que l'infiltration histologique des vaisseaux spléniques était associée à une survie globale réduite (HR = 1,51 ; 95 % CI =1,19-1,93 ; p = 0,0009) (NP2) (CRIPPA2018). L'invasion globale vasculaire n'était pas associée à la survie globale (NP1) [GARCEA2008]. Enfin, dans une méta-analyse plus ancienne mais moins ciblée, Garcea et coll. ont montré que la différenciation était associée au pronostic (36 études, tumeurs peu/moyennement vs bien différenciées, survie médiane (OR = 2,40 ; 95 % CI : 1,69-3,41 p < 0,001)) (NP1) [GARCEA2008].

Ceci a été confirmé par les études uniques mais portant sur des populations larges (> 1 000 patients). Dans l'étude rétrospective multicentrique de Elberm et coll. (1 070 patients traités par DPC), la taille, la présence d'engainements péri-nerveux et de métastases ganglionnaires ainsi que des marges atteintes (< 1 mm) étaient associées à la survie globale (NP2) [ELBERM2015]. Dans l'essai randomisé ESPAC3 (1 151 patients), la différenciation, la taille, la présence de métastases ganglionnaires ainsi que des marges atteintes (atteinte directe) étaient associées à la survie globale (NP2) [GHANEH2017].

La majorité de ces critères pronostiques est également présente dans de très nombreuses études monocentriques rétrospectives de faible valeur. Un item qui semble intéressant mais non encore validé dans des études solides est le ratio de ganglions atteint (« lymph node ratio ou LNR »). La majorité des études ont montré une valeur pronostique péjorative d'un LNR > 0,2. L'étude la plus large de Tol et coll. sur 350 patients a montré qu'un LNR > 0,18 était associé indépendamment à une survie globale plus courte (16 vs 26 mois, HR : 1,75 (1,13-2,70) p = 0,012) (NP3) [TOL2015].

De même l'invasion de certains groupes ganglionnaires semble avoir une valeur pronostique importante : ces groupes devraient donc être prélevés séparément et leur analyse rapportée séparément. Dans une méta-analyse incluant 13 études (2 045 patients), Van Rijssen et coll. rapportent que chez 110 patients avec métastase ganglionnaire péri-hépatique (MGPH), la médiane de survie variait entre 7 et 17 mois (NP1) [VANRIJSSEN2016]. La survie moyenne groupée estimée chez 84 patients avec MGPH était de 15 [IC de 12 à 18 %] (13 mois dans l'adénocarcinome), comparativement à 19 [16-22] mois chez 270 patients N1 mais sans MGPH (p = 0,020). Chez 192 patients avec métastase ganglionnaire para-aortique (MGPA), la médiane de survie variait entre 5 et 32 mois. La survie moyenne regroupée estimée chez 169 patients avec MGPA était de 13 [8-17] mois (11 mois dans l'adénocarcinome), comparé à 17 (6-27) mois chez 506 patients N1 mais sans MGPA (p < 0,001). Dans une étude prospective, Schwarz et coll. ont rapporté sur 111 patients que l'analyse extemporanée des ganglions para-aortiques possédait une sensibilité correcte (71 %) et une très bonne spécificité (100 %) pour la détection des métastases (NP1) [SCHWARZ2014]. Dans 2 revues systématiques, la médiane de survie après pancréatectomie en présence de MGPA était comprise entre 9 et 17 mois mais ces méta-analyses incluaient des études hétérogènes (NP3) [PAIELLA2015] [AGALIANOS2016].

Le groupe de travail considère que certains items devant figurer dans le compte rendu ne sont pas associés au pronostic de l'adénocarcinome mais peuvent influencer sur le risque de seconde localisation comme la présence de lésions pré-néoplasiques associées (TIPMP, tumeur mucineuse kystique, PanIN et leur grade).

#### 10.4.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Un compte rendu standardisé améliore la qualité globale de l'examen anatomo-pathologique, notamment son exhaustivité (NP3).

Les éléments suivants sont des facteurs histopronostiques validés (NP2 ou 3) :

- type histologique de la tumeur, en précisant les variants histologiques ;
- taille de la tumeur ;
- différenciation de la tumeur (bien (> 85 % de glandes tumorales) / moyennement / peu (< 50 % de glandes tumorales) ;
- après traitement néoadjuvant, évaluation de la régression tumorale (score CAP) (voir Q49) ;
- présence d'engainement périnerveux ;
- présence d'embole vasculaire ;
- envahissement des vaisseaux (veine mésentérique supérieure ou porte, vaisseaux spléniques) ;
- atteinte des marges de résections (empreinte de la veine mésentérique supérieure, lame rétro-porte/empreinte de l'artère mésentérique supérieure, la face postérieure, les recoupes pancréatiques, biliaires, digestives haute et basse) et pour chacune des marges, distance entre la limite et la cellule tumorale la plus proche ;
- pour chaque groupe de ganglion individualisé par le chirurgien, nombre de ganglions examinés et nombre de ganglions métastatiques ;
- stade pTNM UICC 2017 8ème édition.

Le calcul du ratio de ganglions positifs (Lymph node ratio = LNR) sur les ganglions de la pièce opératoire principale est souhaitable. (NP3)

#### 10.4.3. RECOMMANDATIONS

Il est recommandé de rédiger un compte rendu standardisé car il améliore sa qualité globale, notamment son exhaustivité (Grade C).

Il est recommandé de faire figurer dans le compte rendu les items anatomopathologiques suivants (Grade B) :

- Protocole de macroscopie (encrage, coupes axiales).
- Type histologique de la tumeur, en précisant les variants histologiques.
- Taille de la tumeur.
- Différenciation de la tumeur.
- Après traitement néoadjuvant, l'évaluation de la régression tumorale (score CAP).
- Présence d'engainement péri-nerveux.
- Présence d'embole vasculaire et envahissement des vaisseaux.
- Atteinte des différentes marges de résection et pour chacune, la distance entre la limite et la cellule tumorale la plus proche.
- Pour chaque groupe de ganglions, le nombre de ganglions examinés et le nombre de ganglions métastatiques.
- Stade pTNM UICC 2017 8ème édition.
- Items non associés au pronostic mais dont la mention est souhaitable (avis d'experts) :
  - Aspect du parenchyme adjacent, présence de lésions pré-néoplasiques associées (TIPMP, tumeur mucineuse kystique ou PanIN et grade).
  - Calcul du ratio de ganglions positifs (Lymph node ratio = LNR) sur les ganglions de la pièce.

Figure 3 : à discuter si un CR standardisé doit être proposé en dehors de la SFP

**Appendix F Reporting proforma for pancreatic carcinoma  
(use from 1 January 2018)**

Surname: ..... Forename(s): ..... Date of birth: ..... Sex:.....  
 Hospital: ..... Hospital no: ..... NHS no: .....  
 Date of surgery: ..... Date of report authorisation:..... Report number:.....  
 Date of receipt: ..... Pathologist: ..... Surgeon:.....

**Specimen type †**

Kausch-Whipple's pancreatoduodenectomy (PD)  Pylorus preserving PD   
 Total pancreatectomy  Subtotal PD  Left pancreatectomy   
 Other  (specify) .....

**Gross description**

Site of tumour ..... Maximum tumour diameter †..... mm  
 Macroscopic margin involvement: None  Yes (R2)  (which margin(s)).....  
 Identifiable named vessel(s) None  Yes  (which vessel).....  
 Background pathology None  Yes  (specify).....

**Microscopic description**

**Histological type of tumour †:** Ductal adenocarcinoma  Other  (specify).....

**Variant of PDAC (specify):** .....

**Differentiation †:** Not applicable (*post neoadjuvant therapy*)   
 Well (Grade 1)  Moderate (Grade 2)  Poor (Grade 3)

**Assessment of size †:** macroscopic appearances confirmed   
 measured histologically  ..... mm

**Maximum extent of invasion (pT) †:**

pT0: No residual tumour   
 pTis: Carcinoma *in situ*   
 pT1a: Tumour 5 mm or less in greatest dimension   
 pT1b: Tumour greater than 5 mm and less than 10 mm in greatest dimension   
 pT1c: Tumour greater than 10 mm but no more than 20 mm in greatest dimension   
 pT2: Tumour more than 20 mm but no more than 40 mm in greatest dimension   
 pT3: Tumour more than 40 mm in greatest dimension   
 pT4: Tumour involves coeliac axis, superior mesenteric artery and/or common hepatic artery

**Response to neoadjuvant therapy †:** Not applicable   
 CAP Grade 0 (No residual tumour)  CAP Grade 1 (Moderate / marked response)   
 CAP Grade 2 (Minimal response)  CAP Grade 3 (Poor / no response)

Margin status †	Involved	Not involved	Not sampled	Not applicable	Clearance*
Gastric transection margin:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	..... mm
Duodenal transection margin:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	..... mm
Pancreatic transection margin:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	..... mm
Bile duct transection margin:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	..... mm
SMV/SMA dissection margin:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	..... mm
Posterior dissection margin:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	..... mm
Anterior pancreatic surface:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	..... mm

\*Specify clearance of closest margin(s)

**Named vessel status:**

If named vessel involved, specify .....

**Perineural invasion:** Present  Not identified

**Regional lymph node status (pN)**

Total number of nodes † .....

Number of involved nodes † .....

N stage †: pN0 (Regional lymph nodes not involved)

pN1 (Metastases in 1 to 3 regional lymph nodes)

pN2 (Metastases in 4 or more regional lymph nodes)

**Distant metastasis (pM) †**

Distant metastasis confirmed No  Yes (pM1)  specify site(s).....

**Background pathology:** Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)

Mucinous cystic neoplasm (MCN)  Other .....

**Comments**

**Pathological staging:** (y)pT.... (y)pN.... (y)pM..... UICC Version 8

**Resection status †:** Complete at all margins (R0)  Incomplete microscopic (R1)  macroscopic (R2)

**Signature:**..... **Date:**..... **SNOMED codes:** T..... / M.....

## 10.5. Question 48 : Quelle est la définition d'une résection R0 vs R1 ?

### 10.5.1.SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

La valeur pronostique de la positivité des marges de résection a été longtemps débattue. Une première raison était une importante hétérogénéité dans l'analyse anatomopathologique de ces marges qui était le plus souvent incomplète avant l'introduction de protocoles standardisés de macroscopie (augmentation nette du nombre de résection avec une marge positive lors d'une prise en charge standardisée, voir Q46). Ensuite, les définitions d'une limite positive ont été longtemps différentes entre l'Europe et l'Amérique du nord, le Collège américain des pathologistes définissant une résection R1 si des cellules tumorales étaient présentes au contact de la limite chirurgicale alors que le Collège royal des pathologistes définissait une résection R1 si des cellules tumorales étaient présentes à < 1 mm de la limite chirurgicale. Ces deux collèges recommandent maintenant de définir une résection R1 si des cellules tumorales sont présentes à < 1 mm de la limite chirurgicale [LIU2015].

#### **Faut-il considérer comme R1 uniquement les cas avec cellules tumorales au contact des limites chirurgicales ?**

Une étude par Verbeke et coll. a comparé la distribution spatiale des cellules tumorales au centre et à la périphérie des adénocarcinomes coliques (CADK) et des carcinomes pancréatiques (carcinomes ampullaires, cholangiocarcinomes intra pancréatiques (CCK) et adénocarcinomes canaux (PADK)) (NP4) [VERBEKE2015]. Les cholangiocarcinomes intra pancréatiques et adénocarcinomes canaux présentaient une densité tumorale centrale similaire aux tumeurs coliques mais une dispersion des cellules tumorales bien supérieure à la périphérie (19,72  $\mu\text{m} \pm 2,09$  (CCK) et 21,97  $\mu\text{m} \pm 2,18$  (PADK) vs 8,70  $\mu\text{m} \pm 0,32$  (CADK) ;  $p \leq 0,01$ ) suggérant une forte probabilité qu'une résection chirurgicale R0 avec des cellules tumorales très proches soit en réalité incomplète due à la présence de cellules résiduelles de l'autre côté de la limite.

Il existe de multiples études rétrospectives unicentriques ayant évalué la valeur pronostique d'une résection R0 vs R1 avec des résultats contradictoires mais la majorité suggère qu'une résection R1 est un facteur indépendant de survie globale diminuée. Ces études sont quasi toutes prises en compte dans la méta-analyse de Demir et coll. qui a retenu 40 études (3 essais prospectifs randomisés (ESPAC-3, CONKO-001 et RTOG2008) et 37 études rétrospectives, études avec traitement néoadjuvant exclues) et inclus 12 420 patients (8 388 R0 (67,5 %) et 4 032 R1) (NP1) [DEMIR2017]. La résection R1 était associée à une survie globale plus courte (1,45 (1,37 à 1,52 ;  $p < 0,001$ ). Dans le sous-groupe des études précisant la marge de résection, une marge  $\geq 1\text{mm}$  était associée à une survie globale plus longue (R0 vs R1 (marge 0 mm) 28,6 vs 16,5 mois ; R0 vs R1 (marge  $\leq 1\text{mm}$ ) 31,7 vs 17,1 mois). L'analyse par sous-groupe selon le type de chirurgie ne montrait cet impact du statut R qu'uniquement sur les duodéno pancréatectomies céphaliques. La méta-analyse de Kim et coll. a inclus moins d'études et n'a pas été retenue (NP3) [KIM2017]. Une étude monocentrique rétrospective récente de Hank et coll. a étudié 455 patients ayant eu une pancréatectomie caudale ou totale (107 avec marge  $> 1\text{mm}$ , 104 avec une marge  $\leq 1\text{mm}$  mais saine et 244 avec une marge positive). Pour les 218 patients avec une pancréatectomie caudale, la survie globale médiane était de 61,9 vs 28,7 vs 20,3 mois pour les groupes R0 (marge  $> 1\text{mm}$ ), R1 (marge  $\leq 1\text{mm}$  mais saine) et R1 (marge positive) respectivement. En analyse multivariée, le statut R1 était associé dans la cohorte globale à une survie globale plus courte avec un impact de la taille de la marge saine (HR = 1,75 (1,16-2,65 ;  $p = 0,008$  R0 vs R1  $< 1\text{mm}$  et HR = 2,22 (1,52-3,24 ;  $p = 0,001$  R0 vs R1 (marge positive)) (NP3) [HANK2017].

Une étude prospective multicentrique ayant inclus 147 patients (dont 30 ayant reçu un traitement néoadjuvant) a analysé l'impact d'une marge croissante pour définir le statut R0 (NP2) [DELPERO2014] [DELPERO2017]. Avec une marge de 0,  $< 1,0$ ,  $< 1,5$ , et  $< 2,0\text{mm}$ , au moins une limite était positive dans respectivement 35 (25 %), 92 (65 %), 95 (67 %) et 109 (77 %) des cas. En analyse multivariée (après exclusion des patients avec traitement néoadjuvant), une marge  $> 1\text{mm}$  ou  $> 1,5\text{mm}$  étaient associées à une survie globale plus longue. Ceci a été confirmé par une étude rétrospective bicentrique incluant 531 patients (NP3) [VANROESSEL2018]. La survie globale des patients avec une marge  $\geq 1\text{mm}$  était significativement supérieure (27,7 mois) à celle des patients avec une marge  $< 1\text{mm}$  (22,9 mois) ou positive (17,4 mois) ( $p = 0,02$  et  $p < 0,001$  respectivement) alors que la survie globale des patients de ces deux derniers groupes n'était pas significativement différente ( $p = 0,60$ ). En analyse multivariée, une marge  $\geq 1\text{mm}$  (et non une marge  $< 1\text{mm}$  mais saine) était indépendamment associée à la survie globale (HR = 0,71 (0,56-0,90),  $p < 0,01$ ). Il faut également noter que le caractère R1 des marges est associé à un plus mauvais pronostic lorsqu'il s'agit des marges « vasculaires » (au contact de la veine porte et des vaisseaux mésentériques supérieurs) que lorsqu'il

s'agit des marges antérieures (au contact du mésocolon) et postérieure (au contact de la veine cave inférieure) ([DELPERO2014] [DELPERO2017] (NP2) - [KONSTANTINIDIS2013] (NP3)).

En résumé, les études de plus fort niveau de preuve montrent que les patients avec une limite non saine et une limite saine mais avec une marge < 1 mm ont un pronostic comparable et moins bon que les patients avec une limite saine mais avec une marge  $\geq$  1 mm.

#### **Faut-il utiliser une marge $\geq$ 1,5 mm ou $\geq$ 2 mm plutôt qu'une marge > 1 mm pour considérer la résection R0 ?**

Dans l'étude prospective de Delpero et coll., la survie globale est indépendamment associée à une marge saine > 1 mm et > 1,5 mm (mais pas > 2 mm, voir ci-dessus) ((NP2) [DELPERO2014] [DELPERO2017]). Ceci est en ligne avec l'étude rétrospective de Chang et coll. sur 365 patients et de Jamieson et coll. (217 patients) montrant qu'une marge > 1,5 mm était indépendamment associée à une survie globale plus longue ((NP4) [CHANG2009] [JAMIESON2013]). Osipov et coll., dans une étude rétrospective sur 105 patients, ont montré qu'un seuil à 2 mm était associé indépendamment à une survie globale plus longue mais uniquement dans le sous-groupe traité par chimiothérapie adjuvante (HR 0,31 ; 95 % CI = 0,11–0,89, p = 0,03) (et non dans le groupe traité par radiochimiothérapie adjuvante) (NP4) [OSIPOV2017].

En résumé, la littérature proposant une marge > 1,5 mm ou > 2 mm pour définir une résection R0 est de niveau de preuve inférieur à celle proposant une marge > 1 mm.

#### **Le traitement médical préopératoire (néoadjuvant ou induction) a-t-il un impact sur la définition du statut R1 ?**

Le traitement préopératoire permet d'obtenir un plus grand nombre de résection R0 mais peu d'études ont analysé différentes tailles de marge (voir Q49). Dans l'étude de Liu et coll., 411 patients résectionnés après radiochimiothérapie étaient analysés rétrospectivement sur la qualité de la résection au niveau de la limite de l'artère mésentérique supérieure (AMS) (NP4) [LIU2015]. Il n'y avait pas de différence de survie sans progression et globale entre les patients avec une limite AMS positive ou une marge AMS < 1 mm. En revanche, les patients avec une marge AMS  $\geq$  1 mm avaient une survie globale augmentée comparée aux patients avec une marge AMS < 1 mm. En analyse multivariée, une marge AMS > 1 mm était associée de façon indépendante à une survie globale plus longue avec une tendance à la significativité limite (HR = 0,77 (0,57-1,04) p = 0,08) alors qu'une marge AMS > 5 mm était associée de façon indépendante à une survie globale plus longue (HR = 0,53 (0,39-0,73) p = 0,001).

### **10.5.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE**

Il existe actuellement un consensus international pour considérer comme R1 les résections ayant une distance marge-tumeur < 1mm (NP3).

Dans l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de proposer une distance différente pour définir le statut R1 après traitement préopératoire (NP3).

Le caractère R1 des marges ayant des implications différentes en fonction du type de marges (les marges « vasculaires » R1 sont associées à un plus mauvais pronostic que la marge antérieure et postérieure), il est souhaitable de consigner la valeur exacte de la marge (si < 5 mm), ceci pour toutes les marges (empreinte de la veine mésentérique supérieure/porte, lame rétro-porte/empreinte de l'artère mésentérique supérieure, la face postérieure et les recoups pancréatiques, biliaires, digestives haute et basse) (NP3).

### **10.5.3. RECOMMANDATIONS**

Il est recommandé de considérer comme R1 les résections ayant une distance marge-tumeur < 1 mm (Grade B), y compris après traitement préopératoire (avis d'experts).

Il est recommandé de consigner la valeur exacte de la marge (si < 5 mm) et ceci, pour chacune des marges (empreinte de la veine mésentérique supérieure/porte, lame rétro-porte/empreinte de l'artère mésentérique supérieure, la face postérieure et les recoups pancréatiques, biliaires, digestives haute et basse) (avis d'experts).

## 10.6. Question 49 : Quelles sont les spécificités du compte rendu anatomo-pathologique après traitement antitumoral préopératoire ?

### 10.6.1.SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

Bien qu'il y ait peu d'études prospectives randomisées terminées évaluant l'efficacité d'un traitement préopératoire (néoadjuvant ou d'induction) dans les formes résécables d'emblée ou borderline résécables, les méta-analyses récentes sont en faveur de cette approche ((NP1) [DHIR2017] [SCHORN2017] [TANG2016] [ZHAN2017]). Dans la méta-analyse de Dhir et coll., le taux de résection était plus faible chez les patients localement avancés (26 % vs 69 % et 76 % dans les formes borderline résécables et résécables d'emblée respectivement (NP1) [DHIR2017]). Les pathologistes sont donc de plus en plus confrontés à ce type de pièces ayant reçu un traitement néoadjuvant. Il n'y a pas d'étude anatomopathologique bien conduite sur de larges cohortes après traitement préopératoire.

#### **La prise en charge macroscopique d'une pièce opératoire après traitement préopératoire doit-elle être différente ?**

L'identification précise de la zone tumorale dans les pièces sans traitement préopératoire est parfois difficile lorsqu'il existe des remaniements fibrotiques péri-tumoraux. Elle est encore plus complexe après traitement préopératoire où la fibrose cicatricielle est le plus souvent indiscernable du stroma fibreux tumoral. De plus, la réponse à la chimiothérapie peut être hétérogène spatialement (NP4) [VERBEKE2018].

La méta-analyse récente de Schorn et coll. a montré que le traitement préopératoire diminuait le stade des tumeurs, le pourcentage de tumeur peu différenciée, d'engainement périnerveux, d'embolie tumorale vasculaire, de marges atteintes et le nombre de ganglions envahis (avec un nombre de ganglions étudiés (vs des tumeurs résequées d'emblée) moins important dans 4 études et non différent dans 5 études). Tous ces éléments sont donc à colliger dans le compte rendu anatomo-pathologique (NP1) [SCHORN2017].

Compte tenu de l'extrême difficulté à visualiser correctement les limites de la tumeur, une inclusion en totalité de la pièce (ou au moins de toutes les zones « non normales ») est souhaitable pour correctement apprécier ces éléments et la technique de section axiale apporte probablement comme dans les pièces sans traitement préopératoire une meilleure sensibilité pour les détecter (voir Q46).

#### **Y a-t-il des particularités pour évaluer les items « classiques » microscopiques après traitement préopératoire ?**

L'évaluation de la différenciation tumorale est inchangée mais les cellules tumorales après traitement préopératoire peuvent présenter des anomalies cytonucléaires très marquées (noyaux volumineux, cytoplasme très abondant) ne devant pas faire majorer le grade de différenciation (NP4) [KALIMUTHU2016]. L'évaluation des engainements périnerveux et des embolies vasculaires est également inchangée. Le groupe de travail considère qu'il faut prêter attention aux dépôts élastiques en périphérie de glandes tumorales qui miment parfois une paroi vasculaire. L'évaluation des marges est identique avec une recommandation du Collège américain des pathologistes et du Royal College of Pathologists de considérer comme R1 toute marge < 1 mm (cf. Q48).

Concernant la mesure de la taille du reliquat tumoral, cette dernière est très difficile compte tenu de l'hétérogénéité spatiale de la réponse tumorale conduisant à des massifs tumoraux discontinus séparés par de larges plages de fibrose. Il a été proposé d'évaluer la taille du plus gros massif mais cette dernière approche n'est pas validée (NP4) [VERBEKE2018].

#### **Comment évaluer la réponse tumorale au traitement préopératoire?**

Il n'y a pas de consensus sur la méthode d'évaluation de régression tumorale. De multiples scores ont été proposés mais 3 seulement sont majoritairement utilisés dans les publications.

- Le score d'Evans évalue le pourcentage de cellules tumorales détruites (Grade I < 10 %, IIa 10-50 %, IIb 50-90 %, III > 90 % (IIIM avec présence d'une réponse colloïde importante), IV réponse complète (IVM avec réponse colloïde complète) (NP4) [EVANS1992].

- Le CAP propose un score basé sur le nombre de cellules tumorales résiduelles (Grade 0 : réponse complète, 1 : cellules uniques ou en petits groupes (réponse quasi complète), 2 : reliquat tumoral avec signe de régression (réponse partielle), 3 : reliquat tumoral important sans signe de régression [CAP2018]. Considérer que le grade 1 se limite à moins de 5 % de reliquat tumoral permet de calculer ultérieurement le score du MD Anderson.
- Le groupe du MD Anderson propose un score CAP simplifié combinant les grades 2 et 3 du CAP basé sur la constatation que le pronostic des CAP2 et 3 est peu différent (grade 0 : réponse complète, 1 : cellules uniques ou en petits groupes (reliquat tumoral < 5 %), 2 : reliquat tumoral > 5 %) (NP4) [CHATTERJEE2012]. Ce score a été validé sur une cohorte indépendante de 167 patients. Les scores 0/1 étaient associés à une fréquence plus faible de métastases ganglionnaires ( $p = 0,004$ ) et de récurrence ( $p = 0,01$ ), à un plus faible ypT ( $p < 0,001$ ) et stade AJCC ( $p < 0,001$ ), à une survie sans récurrence ( $p = 0,004$ ) et globale ( $p = 0,02$ ) plus longue que les scores 2. Il confirmait l'absence de différence en survie sans progression et globale des CAP 2 et 3. En analyse multivariée, les scores 0 ou 1 étaient des facteurs pronostiques indépendant de survie sans récurrence plus longue ( $p = 0,03$ ), mais pas de survie globale plus longue (NP4) [LEE2016].
- Les autres scores se basent sur des critères similaires impliquant parfois le niveau de fibrose mais ils sont peu utilisés ((NP4) [BARUGOLA2012] [HIRATA2015] [ISHIKAWA1989] [LESCODAN2011] [MOUTARDIER2004] [WHITE2005]).

Compte tenu de (i) l'absence d'information sur la tumeur avant traitement (densité tumorale, abondance du stroma etc.) (ii) de l'importante hétérogénéité spatiale de la réponse tumorale, il est difficile d'évaluer avec précision le niveau de réponse tumorale. Kalimuthu et coll. ont évalué la concordance entre 4 pathologistes sur 14 pièces pour grader la régression tumorale. La concordance était au mieux moyenne (NP4) [KALIMUTHU2016].

Il n'y a pas de consensus sur la méthode d'évaluation la plus pertinente (zone de moins bonne réponse, moyenne de toutes les zones).

### 10.6.2.CONCLUSIONS DE LA LITTERATURE

L'identification précise de la zone tumorale est plus complexe après traitement préopératoire car la fibrose cicatricielle est le plus souvent indiscernable du stroma fibreux tumoral et la réponse à la chimiothérapie est hétérogène spatialement. (NP4)

Le traitement préopératoire diminue le stade des tumeurs, le pourcentage de tumeur peu différenciée, d'engainement périnerveux, d'embol tumorale vasculaire, de marges atteintes et le nombre de ganglions envahis. (NP2)

Plusieurs scores, se basant sur des critères différents, ont été proposés pour évaluer histologiquement la régression tumorale. Il n'y a pas de consensus sur le score d'évaluation le plus pertinent.

### 10.6.3.RECOMMANDATIONS

Pour la prise en charge macroscopique d'une pièce opératoire après traitement préopératoire, la technique de section axiale et une inclusion en totalité de la pièce (ou au moins de toutes les « zones non normales ») sont recommandées (avis d'experts).

Après traitement préopératoire, il est recommandé d'évaluer de la même façon que chez les patients non traités les items « classiques » microscopiques (taille tumorale, différenciation tumorale, engainements périnerveux, embol vasculaires, mesure des marges (< 1 mm), envahissement ganglionnaire) (avis d'experts).

Pour évaluer la réponse tumorale au traitement préopératoire, il est recommandé d'utiliser un score de régression tumorale, le plus utilisé étant le score CAP (avis d'experts).

Pour évaluer le stade pTNM, il est recommandé d'utiliser celui de l'UICC 2017 8ème édition (ypTNM).

## 10.7. Références bibliographiques

### Références question 46

[BORZOMATI2016] Borzomati D, Perrone G, Nappo G, Valeri S, Amato M, Petitti T, et al. Microscopic Residual Tumor After Pancreaticoduodenectomy: Is Standardization of Pathological Examination Worthwhile? *Pancreas*. 2016;45(5):748-54.

[CASADEI2018] Casadei R, Ricci C, Taffurelli G, Pacilio CA, Santini D, Di Marco et al. Multicolour versus monocolour inking specimens after pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer: A single centre prospective randomised clinical trial. *Int J Surg*. 2018 Mar;51:63-70.

[CHANDRASEGARAM2015] Chandrasegaram MD, Goldstein D, Simes J, GebSKI V, Kench JG, Gill AJ, et al. Meta-analysis of radical resection rates and margin assessment in pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2015;102(12):1459-72.

[COPPOLA2016] Coppola R, Cartillone M, Borzomati D, Nappo G, Valeri S, Petitti T, et al. Surgical margins for duodenopancreatectomy. *Updates Surg*. 2016;68(3):279-285.

[CRP2002] The Royal College of Pathologists. Standards and Minimum Datasets for Reporting Cancers. Minimum Dataset for the Histopathological Reporting of Pancreatic, Ampulla of Vater and Bile Duct Carcinoma. The Royal College of Pathologists: London, 2002.

[ELEBRO2014] Elebro J, Jirstrom K. Use of a standardized diagnostic approach improves the prognostic information of histopathologic factors in pancreatic and periampullary adenocarcinoma. *Diagn Pathol*. 2014 Apr 14;9:80.

[ESPOSITO2008] Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(6):1651-60.

[GEBAUER2015] Gebauer F, Tachezy M, Vashist YK, Marx AH, Yekebas E, Izbicki JR, et al. Resection margin clearance in pancreatic cancer after implementation of the Leeds Pathology Protocol (LEPP): clinically relevant or just academic? *World J Surg*. 2015;39(2):493-9.

[GUTIERREZ2008] Gutierrez JC, Franceschi D, Koniaris LG. How many lymph nodes properly stage a periampullary malignancy. *J Gastrointest Surg*. 2008 Jan;12(1):77-85. Epub 2007 Aug 15.

[HLAVSA2014] Hlavsa J, Procházka V, Mazanec J, Hausnerová J, Pavlík T, Andrašina T et al. Standardization of pancreatic cancer specimen pathological examination. *Rozhl Chir*. 2014 Mar;93(3):132-8

[VAN ROESSEL2018] van Roessel S, Kasumova GG, Verheij J, Najarian RM, Maggino L, de Pastena M. International Validation of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System in Patients With Resected Pancreatic Cancer. *JAMA Surg*. 2018 Dec 1;153(12):e183617.

[SABATER2014] Sabater L, Gómez-Mateo Mdel C, López-Sebastián J, Muñoz-Fornier E, Morera-Ocón F, Cervantes

A, et al. Prognostic implications of the standardized study of resection margins in pancreatic cancers. *Cir Esp*. 2014;92(8):532-8.

[VERBEKE2006] Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, McMahon MJ, Guillou PJ, Anthony A. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer *Br J Surg*. 2006 Oct;93(10):1232-7

[VERBEKE2013] Verbeke CS. Resection margins in pancreatic cancer. *Pathologie*. 2013 Nov;34 Suppl 2:241-7. doi: 10.1007/s00292-013-1799-5.

[VERBEKE2015] Verbeke C, Löhr M, Karlsson JS, Del Chiaro M. Pathology reporting of pancreatic cancer following neoadjuvant therapy: challenges and uncertainties. *Cancer Treat Rev*. 2015 Jan;41(1):17-26

[WESTGAARD2011] Westgaard A, Clausen OP, Gladhaug IP. Survival estimates after pancreatoduodenectomy skewed by non-standardized histopathology reports. *APMIS*. 2011;119(10):689-700.

### Références question 47 :

[AGALIANOS2016] Agalianos C, Gouvas N, Papaparaskeva K, Dervenis C. Positive para-aortic lymph nodes following pancreatectomy for pancreatic cancer. Systematic review and meta-analysis of impact on short term survival and association with clinicopathologic features. *HPB (Oxford)*. 2016;18(8):633-41.

[ANG2014] Ang DC, Shia J, Tang LH, Katabi N, Klimstra DS. The utility of immunohistochemistry in subtyping adenocarcinoma of the ampulla of vater. *Am J Surg Pathol*. 2014 Oct;38(10):1371-9

[CHANG2013] Chang DK, Jamieson NB, Johns AL, Scarlett CJ, Pajic M, Chou A, Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of vater. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 1;31(10):1348-56.

[CRIPPA 2018.] Crippa S, Cirocchi R, Maisonneuve P, Partelli S, Pergolini I, Tamburrino D, Systematic review and meta-analysis of prognostic role of splenic vessels infiltration in resectable pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Jan;44(1):24-30

[ELBERM2015] Elberm H, Ravikumar R, Sabin C, Abu Hilal M, Al-Hilli A, Aroori S, et al. Outcome after pancreaticoduodenectomy for T3 adenocarcinoma: A multivariable analysis from the UK Vascular Resection for Pancreatic Cancer Study Group. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(11):1500-7.

[GARCEA2008] Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, Berry DP. Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. *JOP*. 2008 Mar 8;9(2):99-132.

[GHANEH2017] Ghaneh P, Kleeff J, Halloran CM, Raraty M, Jackson R, Melling J, et al. The Impact of Positive Resection Margins on Survival and Recurrence Following Resection and Adjuvant Chemotherapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2017. doi: 10.1097/SLA.0000000000002557. [Epub ahead of print]

[GILL2009] Gill AJ, Johns AL, Eckstein R, Samra JS, Kaufman A, Chang DK, et al. Synoptic reporting improves histopathological assessment of pancreatic resection specimens. *Pathology*. 2009;41(2):161-7.

[GUTIERREZ2008] Gutierrez JC, Franceschi D, Koniari LG. How many lymph nodes properly stage a periampullary malignancy? *J Gastrointest Surg*. 2008;12(1):77-85.

[KATZ2011] Katz MH, Merchant NB, Brower S, Branda M, Posner MC, Traverso W et al. Standardization of surgical and pathologic variables is needed in multicenter trials of adjuvant therapy for pancreatic cancer: results from the ACOSOG Z5031 trial *Ann Surg Oncol*. 2011 Feb;18(2):337-44

[LAROSA2012] La Rosa S, Adsay V, Albarello L, Asioli S, Casnedi S, Franzi F, Clinicopathologic study of 62 acinar cell carcinomas of the pancreas: insights into the morphology and immunophenotype and search for prognostic markers. *Am J Surg Pathol*. 2012 Dec;36(12):1782-95.

[LOK2014] Lok T, Chen L, Lin F, Wang HL. Immunohistochemical distinction between intrahepatic cholangiocarcinoma and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2014 Feb;45(2):394-400.

[PADDEN2016] Padden J, Ahrens M, Kälsch J, Bertram S, Megger DA, Bracht T et al. Immunohistochemical Markers Distinguishing Cholangiocellular Carcinoma (CCC) from Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC) Discovered by Proteomic Analysis of Microdissected Cells. *Mol Cell Proteomics*. 2016 Mar;15(3):1072-82.

[PAIELLA2015] Paiella S, Malleo G, Maggino L, Bassi C, Salvia R, Butturini G. Pancreatectomy with Para-Aortic Lymph Node Dissection for Pancreatic Head Adenocarcinoma: Pattern of Nodal Metastasis Spread and Analysis of Prognostic Factors. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(9):1610-20.

[SCHORN2017] Schorn S, Demir IE, Haller B, Scheufele F, Reyes CM, Tieftrunk E, et al. The influence of neural invasion on survival and tumor recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma - A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2017;26(1):105-115.

[SCHWARZ2014] Schwarz L, Lupinacci RM, Svrcek M, Lesurtel M, Bubenheim M, Vuarnesson H, et al. Para-aortic lymph node sampling in pancreatic head adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2014;101(5):530-8.

[SONG2017] Song A, Liu F, Wu L, Si X, Zhou Y. Histopathologic tumor invasion of superior mesenteric vein/ portal vein is a poor prognostic indicator in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: results from a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(20):32600-32607.

[TARANTINO2017] Tarantino I, Warschkow R, Hackert T, Schmied BM, Büchler MW, Strobel O, et al. Staging of pancreatic cancer based on the number of positive lymph nodes. *Br J Surg*. 2017;104(5):608-618.

[TOL2015] Tol JA, Brosens LA, van Dieren S, van Gulik TM, Busch OR. Impact of lymph node ratio on survival in

patients with pancreatic and periampullary cancer. *Br J Surg*. 2015 Feb;102(3):237-45.

[VANRIJSEN2016] van Rijssen LB, Rombouts SJ, Walma MS, Vogel JA, Tol JA, Molenaar IQ, et al. Recent Advances in Pancreatic Cancer Surgery of Relevance to the Practicing Pathologist. *Surg Pathol Clin*. 2016 Dec;9(4):539-545

#### Références question 48 :

[CHANG2009] Chang DK, Johns AL, Merrett ND, Gill AJ, Colvin EK, Scarlett CJ, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2855-62.

[CRP2002] The Royal College of Pathologists. Standards and Minimum Datasets for Reporting Cancers. Minimum Dataset for the Histopathological Reporting of Pancreatic, Ampulla of Vater and Bile Duct Carcinoma. The Royal College of Pathologists: London, 2002.

[DELPERO2014] 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)*. 2014;16(1):20-33.

[DELPERO2017] Delpero JR, Jeune F, Bachellier P, Regenet N, Le Treut YP, Paye F, et al. Prognostic Value of Resection Margin Involvement After Pancreaticoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma Updates From a French Prospective Multicenter Study. *Ann Surg*. 2017;266(5):787-796.

[DEMIR2017] Demir IE, Jäger C, Schlitter AM, Konukiewicz B, Stecher L, Schorn S, et al. R0 Versus R1 Resection Matters after Pancreaticoduodenectomy, and Less after Distal or Total Pancreatectomy for Pancreatic Cancer. *Ann Surg*. 2017;268(6):1058-1068.

[HANK2017] Hank T, Hinz U, Tarantino I, Kaiser J, Niesen W, Bergmann F et al Validation of at least 1 mm as cut-off for resection margins for pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Br J Surg*. 2018 Aug;105(9):1171-1181.

[JAMIESON2013] Jamieson NB, Chan NI, Foulis AK, Dickson EJ, McKay CJ, Carter CR. The prognostic influence of resection margin clearance following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(3):511-21.

[KIM2017] Kim KS, Kwon J, Kim K, Chie EK. Impact of Resection Margin Distance on Survival of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Res Treat*. 2017;49(3):824-833.

[KONSTANTINIDIS2013] Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, Blaszkowsky LS, Castillo CF, Deshpande V. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a "true" R0 resection. *Ann Surg*. 2013 Apr;257(4):731-6

[LIU2015] Liu L, Katz MH, Lee SM, Fischer LK, Prakash L, Parker N, et al. Superior Mesenteric Artery Margin of Posttherapy Pancreaticoduodenectomy and Prognosis in

Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(10):1395-403.

[OSIPOV2017] Osipov A, Nissen N, Rutgers J, Dhall D, Naziri J, Chopra S, et al. Redefining the Positive Margin in Pancreatic Cancer: Impact on Patterns of Failure, Long-Term Survival and Adjuvant Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(12):3674-82.

[VANROSSEL2017] van Roessel S, Kasumova GG, Tabatabaie O, Ng SC, van Rijssen LB, Verheij J et al. Pathological Margin Clearance and Survival After Pancreaticoduodenectomy in a US and European Pancreatic Center. *Ann Surg Oncol.* 2018 Jun;25(6):1760-1767.

[VERBEKE2015] Verbeke C, Löhr M, Karlsson JS, Del Chiaro M. Pathology reporting of pancreatic cancer following neoadjuvant therapy: challenges and uncertainties. *Cancer Treat Rev.* 2015 Jan;41(1):17-26

#### Références question 49 :

[BARUGOLA2012] Barugola G, Partelli S, Crippa S, Capelli P, D'Onofrio M, Pederzoli P, et al. Outcomes after resection of locally advanced or borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant therapy. *Am J Surg.* 2012;203(2):132-9.

[CAP2018] College of American Pathologists : Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Pancreas Version: PancreasExocrine 4.0.0.1 Protocol Posting Date: June 2017 (<https://cap.objects.frb.io/protocols/cp-pancreas-exocrine-17protocol-4001.pdf>)

[CHATTERJEE2012] Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, et al. Histologic grading of the extent of residual carcinoma following neoadjuvant chemoradiation in pancreatic ductal adenocarcinoma: a predictor for patient outcome. *Cancer.* 2012;118:3182-3190

[CRP2002] The Royal College of Pathologists. Standards and Minimum Datasets for Reporting Cancers. Minimum Dataset for the Histopathological Reporting of Pancreatic, Ampulla of Vater and Bile Duct Carcinoma. The Royal College of Pathologists: London, 2002.

[DHIR2017] Dhir M, Malhotra GK, Sohal DPS, Hein NA, Smith LM, O'Reilly EM, et al. Neoadjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 5520 patients. *World J Surg Oncol.* 2017;15(1):183.

[EVANS1992] Evans, D.B.; Rich, T.A.; Byrd, D.R.; Cleary, K.R.; Connelly, J.H.; Levin, B.; Charnsangavej, C.; Fenoglio, C.J.; Ames, F.C. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1992, 127, 1335-1339.

[HIRATA2015] Hirata T, Teshima T, Nishiyama K, Ogawa K, Otani K, Kawaguchi Y, et al. Histopathological effects of preoperative chemoradiotherapy for pancreatic cancer: an analysis for the impact of radiation and gemcitabine doses. *Radiother Oncol.* 2015;114(1):122-7.

[ISHIKAWA1989] Ishikawa, O.; Ohhigashi, H.; Teshima, T.; Chatani, M.; Inoue, T.; Tanaka, S.; Kitamura, T.; Wada, A.; Sasaki, Y.; Imaoka, S. Clinical and histopathological

appraisal of preoperative irradiation for adenocarcinoma of the pancreatoduodenal region. *J Surg Oncol* 1989, 40, 143-151

[KALIMUTHU2016] 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.* 2016;70(3):237-243.

[LEE2016] Lee SM, Katz MH, Liu L, Sundar M, Wang H, Varadhachary GR, et al. Validation of a Proposed Tumor Regression Grading Scheme for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma After Neoadjuvant Therapy as a Prognostic Indicator for Survival. *Am J Surg Pathol.* 2016 Dec;40(12):1653-1660

[LESCODAN2011] Le Scodan R, Mornex F, Partensky C, Mercier C, Valette PJ, Ychou M, et al. Histologic assessment of treatment effect of preoperative chemoradiation in patients presenting with resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Radiother.* 2011;15(2):97-105.

[MOUTARDIER2004] Moutardier, V.; Magnin, V.; Turrini, O.; Viret, F.; Hennekinne-Mucci, S.; Gonçalves, A.; Pesenti, C.; Guiramand, J.; Lelong, B.; Giovannini, M.; et al. Assessment of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy and surgery in pancreatic adenocarcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004, 60, 437-443.

[SCHORN2017] Schorn S, Demir IE, Reyes CM, Saricaoglu C, Samm 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.* 2017;55:96-106.

[TANG2016] Tang K, Lu W, Qin W, Wu Y. Neoadjuvant therapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *Pancreatology.* 2016;16(1):28-37.

[VERBEKE2018] Verbeke C, Häberle L, Lenggenhager D, Esposito I. Pathology assessment of pancreatic cancer following neoadjuvant treatment: Time to move on. *Pancreatology.* 2018 Apr 25. pii: S1424-3903(18)30077-2

[WHITE2005] White, R.R.; Xie, H.B.; Gottfried, M.R.; Czito, B.G.; Hurwitz, H.I.; Morse, M.A.; Blobe, G.C.; Paulson, E.K.; Baillie, J.; Branch, M.S.; et al. Significance of histological response to preoperative chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2005, 12, 214-221.

[ZHAN2017] Zhan HX, Xu JW, Wu D, Wu ZY, Wang L, Hu SY et al. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cancer Med.* 2017 Jun;6(6):1201-1219.

## 11. THÉMATIQUE 9 : TRAITEMENT ADJUVANT

### 11.1. Questions traitées dans cette thématique

**Question 50** : Après résection à visée curative, quel est ou quels sont les standards actuels du traitement adjuvant ?

**Question 51** : Le caractère R0 ou R1 de la résection modifie-t-il les modalités du traitement adjuvant ?

**Question 52** : Dans quel délai le traitement adjuvant doit-il être débuté ? Quel bilan refaire avant le début du traitement ?

**Question 53** : Existe-t-il des biomarqueurs prédictifs de réponse ?

**Question 54** : Que faire s'il s'agit d'un autre type histologique (ampullome, cholangiocarcinome, autre carcinome pancréatique) sur la pièce opératoire ?

### 11.2. Sélection bibliographique

#### ❖ Équation de recherche bibliographique

Les questions 50 à 54 ont fait l'objet d'une seule équation de recherche. La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (équation 23).

Des complémentaires ont également été incluses dans cette sélection avec notamment les mots clés suivants : ampulla of vater, ampullary, chemotherapy, adjuvant, radiotherapy, adjuvant, chemoradiotherapy, adjuvant, neoadjuvant therapy, cholangiocarcinoma.

#### ❖ Critères de sélection des études

Population : patients adultes

Pathologie concernée : adénocarcinomes du pancréas

Types de traitements concernés : chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante, chirurgie

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas

#### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

Le processus de recherche et de sélection bibliographique globaux ont permis de retenir au final 58 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

## 11.3. Question 50 : Après résection à visée curative, quel est ou quels sont les standards actuels du traitement adjuvant ?

### 11.3.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

#### A. Chimiothérapie adjuvante

- Depuis 2001 la chimiothérapie adjuvante est un standard chez les patients opérés à visée curative pour un adénocarcinome pancréatique quel que soit le stade, sur la base de 2 phases III randomisées de niveau de preuve 1.

La première étude publiée est l'étude ESPAC 1 (NP1) [NEOPTOLEMOS2004] qui a inclus 289 patients entre février 1994 et juin 2000 dans 11 pays. Cette étude randomisée à 4 bras analysés en plan factoriel de 2 a montré un bénéfice à réaliser de la chimiothérapie postopératoire par 5 FU quel que soit le stade de la maladie par rapport à une absence de chimiothérapie avec une survie à 5 ans qui passe de 8 % à 21 % ( $p = 0,009$ ).

La seconde étude est l'étude CONKO-001 (NP1) [OETTLE2013] qui a évalué dans une phase III randomisée l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante par gemcitabine par rapport à une surveillance simple. Au total 368 patients ont été inclus avec une amélioration significative de la survie à 5 ans dans le bras chimiothérapie adjuvante qui passait de 10 % à 21 % ainsi qu'à 10 ans (survie 8 % dans le bras chirurgie seule versus 12 % dans le bras gemcitabine) ( $p = 0,01$ ).

- Le choix de la chimiothérapie adjuvante a été évalué dans 4 phases III randomisées, toutes de niveau de preuve 1

La première est l'étude ESPAC-3 (NP1) [NEOPTOLEMOS2010] qui a comparé 6 mois de chimiothérapie adjuvante par 5FU ou par gemcitabine. Cette étude a randomisé 1 088 patients entre une chimiothérapie par 5FU+acide folinique ( $n = 551$ ) et une chimiothérapie par gemcitabine ( $n = 537$ ) avec respectivement des médianes de survie globale de 23 et 23,6 mois ( $p = 0,39$ ). Le profil de tolérance était un peu différent avec plus de toxicité digestive grade 3-4 dans le bras 5FU-acide folinique et plus de toxicité hématologique grade 3-4 dans le bras gemcitabine. De plus, avant d'administrer du 5-FU, un déficit en DPD doit être recherché.

En 2017, l'essai ESPAC-4 (NP1) [NEOPTOLEMOS2017] a montré une augmentation de la survie globale à 28 mois versus 25,5 mois ( $p = 0,032$ ) avec l'association gemcitabine-capecitabine ( $n = 364$ ) versus gemcitabine seule ( $n = 366$ ). En revanche il n'y avait pas de différence significative pour les médianes de survie sans récurrence (13,9 et 13,1 mois,  $p = 0,082$ ) ce qui est inhabituel pour un essai d'adjuvant. Néanmoins, la méthodologie de cette étude était critiquable en particulier par l'absence de TDM postopératoire, ce qui rendait l'inclusion de patients métastatiques possible. De plus, avant d'administrer de la capécitabine, un déficit en DPD doit être recherché.

L'étude de phase III japonaise (JASPAC-01) qui a évalué le S1 dérivé oral du 5FU non commercialisé en France (NP1) [UESAKA2016] a montré la supériorité du S1 sur la gemcitabine en termes de survie globale à 5 ans (44,1 % contre 24,4 %).

Les résultats de l'étude française de phase III PRODIGE 24 (NP1) [CONROY2018] ont montré la supériorité de la tri-chimiothérapie par folfirinix modifié (pas de bolus et une dose d'irinotecan réduite à  $150 \text{ mg/m}^2$ ) sur la gemcitabine seule chez les patients en bon état général (OMS 0 ou 1) avec une survie globale qui passait de 35 mois à 54,4 mois (HR = 0,64,  $p = 0,003$ ) en analyse multivariée. Le pourcentage de patients recevant tous les cycles était de 66,4 % dans le bras folfirinix versus 79 % dans le bras gemcitabine ( $p = 0,002$ ). Le pourcentage de patients ayant reçu plus de 70 % de la dose-intensité planifiée était respectivement de 48,7 % et 91,4 % ( $p < 0,001$ ). Avant la mise en route de ce traitement, un déficit en DPD doit être recherché.

Le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante est discuté pour les tumeurs limitées de petite taille (<1 cm, soit pT1aNO et pT1bNO) dans une étude de registre nord-américaine ayant inclus 876 patients opérés d'une tumeur T1 (< 2 cm) NO entre 2004 et 2013, d'âge moyen 66 ans (extrêmes 32-90 ans) et dont 70 % (613 patients) avaient une tumeur mesurant de 1 à 2 cm (T1c) et 30 % (263 patients), une tumeur <1 cm (T1a/T1b). Les marges étaient saines chez 94 % (815 patients) et 47 % (410 patients) ont reçu un traitement adjuvant (chimiothérapie = 28 %, chimioradiothérapie = 18 %). La médiane de survie globale était significativement meilleure après traitement adjuvant qu'après chirurgie seule (respectivement 71 vs 47 mois,  $p = 0,0001$ ), sauf chez les patients opérés de tumeurs T1a-T1b pour lesquels la différence n'était pas significative (adjuvant :  $n = 90$ , médiane non atteinte vs chirurgie seule = 173 ; médiane = 85 mois,  $p = 0,54$ ). En analyse multivariée,

aucune des covariables étudiées (dont l'âge, l'index de comorbidité de Charlson, le grade, les marges et le traitement adjuvant) n'influçait la survie globale après résection d'une tumeur < 1 cm. [SHAIB2019] (NP3)

Deux études randomisées, une phase III CONKO-005 (NP1) [SINN2017] et une phase IIb CONKO-6 (NP3) [SINN2014Babstract] ont évalué l'intérêt de l'adjonction d'une thérapie ciblée à la gemcitabine. La première étude n'objectivait aucun bénéfice à l'adjonction d'erlotinib à la gemcitabine en termes de survie sans récidence, ni en termes de médiane survie globale (24,5 mois contre 26,5 mois, NS). Les mêmes résultats négatifs étaient observés dans la deuxième étude qui évaluait le sorafenib combiné à la gemcitabine avec des médianes de survie globale de 17,6 et 15,6 mois ( $p = 0,9$ ).

Concernant le traitement adjuvant chez les patients ayant reçu un traitement néoadjuvant ou d'induction, les données disponibles sont en partie contradictoires. L'efficacité de la chimiothérapie adjuvante a été suggérée par une étude rétrospective ayant inclus 263 patients ayant eu une pancréatectomie après traitement néoadjuvant dont 36 (14 %) ont eu en plus une chimiothérapie adjuvante : l'administration de cette dernière était associée à une meilleure médiane de survie globale (72 vs 33 mois ;  $p = 0,008$ ) chez les patients ayant un lymph node ratio < 0,15 (NP3) [ROLAND2015]. Une chimiothérapie adjuvante permettant d'obtenir, cumulée avec la chimiothérapie d'induction, une durée totale de traitement de 6 mois peut être proposée si l'état général le permet (avis d'experts) (NP4) [KHORANA2017]. Dans un autre travail rétrospectif ayant inclus 234 patients consécutifs (NP4) [BARNES2017] (121 (52 %) avec un cancer résécable et 113 (48 %) avec une tumeur borderline) ayant tous reçu un traitement (non standardisé) complet et une résection, ont été analysés en fonction du statut ganglionnaire (LN-/LN+) et du traitement adjuvant (non standardisé, reçu/non reçu). Parmi les 234 patients, 92 (39 %) étaient LN+ et 142 (61 %) LN-. La médiane de survie globale pour les 234 patients était de 39 mois (42 après traitement adjuvant versus 34 sans,  $p = 0,29$ ). Parmi les 92 LN+ patients, la médiane de survie globale avec et sans traitement adjuvant était de 30 et 23 mois, respectivement ( $p = 0,02$ ). Parmi les 142 patients LN-, la médiane de survie globale avec et sans traitement adjuvant était de 45 et 45 mois ( $p = 0,86$ ). En analyse multivariée, un traitement adjuvant apportait un bénéfice de survie aux patients LN+ (HR 0,39 ; 95 % CI = 0,21–0,70 ;  $p = 0,002$ ) mais pas aux patients LN- (HR 0,89 ; 95 % CI = 0,53–1,52 ;  $p = 0,68$ ).

## B. Radiothérapie

- La place de la radiothérapie associée ou non à la chimiothérapie en postopératoire d'un adénocarcinome du pancréas opéré à visée curative reste controversée.

Elle a été évaluée dans peu d'études bien conduites : 3 analyses rétrospectives ((NP3) [CORSINI2008] [HSU2010] [LIU2015]), 1 étude ouverte (NP4) [MCDONALD2015], 2 phases II randomisées ((NP2) [KLINKENBIJL1999] [VANLAETHEM2010]), 4 phases III randomisées ((NP1) [NEOPTOLEMOS2004] [SCHMIDT2012] [ABRAMS2012] [MORAK2008]) et 1 méta-analyse ancienne (NP1) [STOCKEN2005]. Les protocoles de radiochimiothérapie étaient très hétérogènes et les modalités de la radiothérapie souvent anciennes (Split course, pas d'IMRT). À l'exception d'un essai randomisé ancien du Gastrointestinal Tumor Study Group n'ayant inclus que 43 patients et publié en 1985, toutes ces études (niveau de preuve 1 ou 2) étaient négatives, aucune d'entre elles n'ayant montré de bénéfice en survie à faire de la radiochimiothérapie adjuvante après résection d'un adénocarcinome pancréatique quel que soit le sous-groupe (R0 ou R1, N0 ou N+).

### 11.3.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

La chimiothérapie adjuvante pendant 6 mois après résection macroscopiquement complète d'un adénocarcinome pancréatique améliore la survie à distance (NP1).

Les traitements validés actuellement disponibles sont la gemcitabine, le 5FU+acide folinique et l'association folfirinix modifiée, qui est la plus efficace. (NP1)

Ni les thérapies ciblées, ni la radiothérapie ou la radiochimiothérapie n'ont démontré leur intérêt en tant que traitement adjuvant. (NP1)

### 11.3.3.RECOMMANDATIONS

Dans l'adénocarcinome pancréatique, la chimiothérapie adjuvante améliore significativement la survie et est recommandée par rapport à une surveillance simple quel que soit le stade de la maladie (Grade A).

Le bénéfice de ce traitement est à évaluer en RCP, surtout en cas de morbidité sévère postopératoire (avis d'experts).

Dans l'adénocarcinome pancréatique, la chimiothérapie adjuvante par 6 mois de mFolfirinox est le standard quel que soit le stade de la maladie, chez les patients en bon état général (OMS 0-1) qui ne présentent pas de contre-indication au 5FU+acide folinique ou à l'irinotécan (Grade A).

En cas d'impossibilité d'administrer une tri-chimiothérapie (mauvais état général ou contre-indication à un des produits de chimiothérapie), il est recommandé d'administrer une mono-chimiothérapie par 5FU+acide folinique ou gemcitabine (dont les efficacités sont équivalentes) ou une association gemcitabine+capécitabine (Grade A).

Pour les exceptionnelles tumeurs infracentimétriques et sans extension ganglionnaire, une simple surveillance ou un allègement de la chimiothérapie peuvent être discutés en RCP.

Il n'est pas recommandé de proposer une thérapie ciblée dont aucune n'a montré son intérêt en adjuvant dans l'adénocarcinome pancréatique opéré (Grade A).

Il n'est pas recommandé de proposer une radiothérapie ou une radio-chimiothérapie postopératoire, en dehors d'essai thérapeutique (Grade A).

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de faire de recommandation concernant le traitement adjuvant à mettre en œuvre après traitement d'induction suivi d'une pancréatectomie. (avis d'experts).

## 11.4. Question 51 : Le caractère R0 ou R1 de la résection modifie-t-il les modalités du traitement adjuvant ?

### 11.4.1.SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

#### A. Chimiothérapie adjuvante

- Depuis 2001, la chimiothérapie adjuvante est un standard chez les patients opérés à visée curative pour un adénocarcinome pancréatique quel que soit le stade sur la base de 6 phases III randomisées de niveau de preuve 1.

Toutes ces études ont inclus indifféremment des patients réséqués R0 ou R1 avec une proportion variable :

- 80 % de R0 et 20 % de R1 pour l'étude ESPAC 1 (NP1) [NEOPTOLEMOS2004] ;
- 80 % de R0 et 20 % de R1 pour l'étude CONKO-001 (NP1) [OETTLE2013] ;
- 65 % de R0 et 35 % de R1 pour l'étude ESPAC-3 (NP1) [NEOPTOLEMOS2010] ;
- 60 % de R0 et 40 % de R1 pour l'essai ESPAC-4 (NP1) [NEOPTOLEMOS2017] ;
- 87 % de R0 et 13 % de R1 pour l'étude de phase III japonaise JASPAC-01 (NP1) [UESAKA2016] ;
- 57 % de R0 et 43 % de R1 pour l'étude française de phase III PRODIGE 24 (NP1) [CONROY2018].

Le traitement administré aux patients ne différait pas selon le caractère R0 ou R1 de l'exérèse.

Les résultats de ces études montraient un bénéfice significatif à la chimiothérapie adjuvante en termes de survie globale en intention de traiter mais aussi en analyse de sous-groupe avec une amélioration significative de la survie globale que les résections soient R0 ou R1. Néanmoins le caractère R0 ou R1 de toutes ces études n'avait pas de définition standardisée et la méthodologie d'analyse histologique n'est jamais évoquée dans ces essais.

#### B. Radiothérapie

- La place de la radiothérapie associée ou non à la chimiothérapie en postopératoire d'un adénocarcinome du pancréas opéré à visée curative reste controversée.

Plusieurs études ont évalué l'intérêt de la radiothérapie en situation adjuvante : il s'agissait de 3 études rétrospectives (NP3) [CORSINI2008] [HSU2010] [LIU2015], d'1 étude ouverte (NP4) [MCDONALD2015], de 2 phases II randomisées (NP2) [KLINKENBIJL1999] [VANLAETHEM2010], ou d'études de grade A (4 phases III randomisées (NP1) [NEOPTOLEMOS2004] [SCHMIDT2012] [ABRAMS2012] [MORAK2008] et 1 méta-analyse ancienne (NP 1) [STOCKEN2005]). Dans toutes ces études, le traitement administré aux patients ne différait pas selon le caractère R0 ou R1 de l'exérèse.

Aucune de ces études n'a montré d'amélioration significative de la survie avec une radiothérapie ou une radiochimiothérapie postopératoires. Cette absence de bénéfice restait vraie en cas de résection R1 y compris dans les essais prospectifs. Une phase III randomisée est en cours aux Etats-Unis dans cette indication (essai RTOG-0848, phase III comparant une chimiothérapie postopératoire par gemcitabine +/- erlotinib plus ou moins associés à une radiochimiothérapie de clôture).

### 11.4.2.CONCLUSIONS DE LA LITTERATURE

Le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante (NP1) et l'absence de bénéfice de la radiothérapie ou de la radiochimiothérapie adjuvantes (NP1) existent quel que soit le statut R0 ou R1 de la résection. (NP1)

Après résection R1, le traitement adjuvant doit être identique à celui que l'on administre après résection R0. (NP1).

### 11.4.3.RECOMMANDATIONS

Dans l'adénocarcinome pancréatique réséqué, la chimiothérapie adjuvante pendant 6 mois (mFolfirinox ou à défaut gemcitabine ou 5FU seul ou gemcitabine + capécitabine) est recommandée et améliore significativement la survie par rapport à une surveillance simple quels que soient le type de résection (R0 ou R1) et la définition utilisée (Grade A).

Chez les patients ayant eu une résection R1, il n'est pas recommandé de proposer une radiothérapie ou une radio-chimiothérapie adjuvantes en dehors d'essai thérapeutique (Grade A).

## 11.5. Question 52 : Dans quel délai le traitement adjuvant doit-il être débuté ? Quel bilan refaire avant le début du traitement ?

### 11.5.1.SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

Depuis 2001, la chimiothérapie adjuvante est un standard chez les patients opérés à visée curative pour un adénocarcinome pancréatique quel que soit le stade de la maladie (N0 ou N1, R0 ou R1) sur la base de 6 phases III randomisées de niveau de preuve 1 :

- L'étude ESPAC 1 (NP1) [NEOPTOLEMOS2004] prévoyait de faire la chimiothérapie postopératoire « dès que possible » ; aucune précision n'était faite sur le bilan à réaliser avant le début de la chimiothérapie et le traitement était commencé dans les 10 semaines postopératoires.
- L'étude CONKO-001 [OETTLE2013] (NP1) prévoyait de débiter la chimiothérapie postopératoire dans les 6 semaines suivant la chirurgie (10 à 42 jours) ; les patients inclus devaient avoir un TDM postopératoire et un CA19-9 < 2,5 N.
- L'étude ESPAC-3 [NEOPTOLEMOS2010] (NP1) donne très peu de détails sur ces critères. Le délai entre la chirurgie et la chimiothérapie n'est pas précisé, une imagerie postopératoire n'est pas exigée et un CA19-9 élevé ne contre-indiquait pas l'inclusion.
- Dans l'étude de phase III japonaise JASPAC-01 [UESAKA2016] (NP1), la chimiothérapie postopératoire était débutée au maximum 54 jours après la chirurgie, la TDM postopératoire n'était pas recommandée, et un CA19-9 élevé ne contre-indiquait pas l'inclusion.
- L'essai ESPAC-4 [NEOPTOLEMOS2017] (NP1) prévoyait de débiter la chimiothérapie postopératoire dans les 12 semaines suivant la chirurgie, les patients inclus devaient avoir un TDM dans les 3 mois précédant la randomisation (donc la TDM pouvait être préopératoire), et un CA19-9 élevé ne contre-indiquait pas l'inclusion.
- L'étude française de phase III PRODIGE 24 présentée à l'ASCO 2018 [CONROY2018] (NP1) qui montrait une médiane de survie globale jamais atteinte de 54,4 mois dans le bras intensifié, exigeait à l'inclusion un TDM postopératoire normal et un CA19-9 < 180 UI/L. La chimiothérapie postopératoire était débutée dans les 12 semaines postopératoires.
- L'étude de Valle (NP2) [VALLE2014] a essayé de répondre spécifiquement à la question du délai entre la chirurgie et la chimiothérapie postopératoire en reprenant les patients de l'étude ESPAC -3. Il apparaît comme facteur pronostique indépendant la réalisation de la totalité de la chimiothérapie (6 mois) même si son initiation est retardée sans toutefois dépasser 12 semaines. Au-delà des 12 semaines, il n'y a plus de bénéfice significatif à réaliser la chimiothérapie postopératoire.

### 11.5.2.CONCLUSIONS DE LA LITTERATURE

Un délai de 12 semaines après l'intervention est un délai acceptable, n'entraînant pas de perte de chance, pour débiter une chimiothérapie adjuvante. (NP2)

Au cours de ce délai, la réalisation de l'intégralité des 6 mois de chimiothérapie adjuvante doit être un objectif car il s'agit d'un facteur pronostique important (NP2). Il est donc souhaitable, si nécessaire, d'optimiser l'état général du patient pour mettre cette chimiothérapie « complète ». (NP3)

Avant de débiter le traitement adjuvant, une TDM thoraco-abdominopelvien (de moins de 4 semaines) et un dosage du CA 19-9 sérique sont souhaitables pour détecter une récurrence précoce (NP4).

### 11.5.3.RECOMMANDATIONS

Dans l'adénocarcinome pancréatique, la chimiothérapie est recommandée par rapport à une surveillance simple quel que soit le stade de la maladie (Grade A).

Il est recommandé de débiter la chimiothérapie postopératoire dans les 12 semaines suivant la chirurgie (Grade B). Au cours de cette phase, tout doit être mis en œuvre pour optimiser l'état général du patient et permettre ainsi la réalisation complète des 6 mois de traitement (Grade C).

Avant chimiothérapie adjuvante, l'évaluation du patient doit comprendre au minimum une TDM thoraco-abdomino-pelvien et un dosage du CA19-9 sérique pour s'assurer de l'absence de récurrence précoce de la maladie (avis d'experts).

## 11.6. Question 53 : Existe-t-il des biomarqueurs prédictifs de réponse ?

### 11.6.1.SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

#### A. hENT1

L'analyse du niveau d'expression intra-tumoral de hENT1 pour le bénéfice de la gemcitabine en adjuvant est le biomarqueur le plus prometteur et le plus étudié ((NP4) [BIRD2017] [ELANDER2018] [FISHER2013] [GREENHALF2014] [KAWADA2012] [KIM2011] [KONDO2012] [MARECHAL2012] [MORINAGA2012] [NAKAGAWA2013] [SINN2015] [WEI2013]).

Néanmoins, le caractère rétrospectif des études publiées, l'hétérogénéité des méthodologies employées (anticorps différents, expression ARN) pour évaluer l'expression d'hENT1, l'hétérogénéité des patients inclus dans certaines études et des résultats contradictoires entre les études rendent impossible toute recommandation sur les données actuelles de la littérature.

Une validation prospective avec une méthodologie disponible, validée et reproductible est nécessaire avant toute recommandation.

#### B. Autres biomarqueurs

De nombreux autres biomarqueurs ont été proposés ces dernières années, que ce soit pour le bénéfice de la gemcitabine (EGFR, ERCC1, CHD5, dCK, DLL4, HuR, MDR1, RRM1, RRM2, SMAD4, SPARC, mir-21, miR-142-5p) ou d'une fluoropyrimidine (DPD, méthylation des histones) en adjuvant ((NP4) [BACHET2012] [DROUILLARD2016] [ELANDER2018] [FISHER2013] [FUJITA2011] [GUO2016] [HALL2014] [HERMAN2013] [HWANG2010] [KASUYA2012] [KONDO2011] [KONDO2012] [MANUYAKORN2010] [MARECHAL2010] [MORINAGA2016] [NAKAGAWA2013] [OHUCHIDA2011] [RICHARDS2010] [SINN2014] [XIE2012] [XIE2013A]).

Pour ces autres biomarqueurs, le caractère rétrospectif de l'ensemble des études publiées, l'hétérogénéité des méthodologies employées pour évaluer leur expression, l'hétérogénéité des patients inclus dans certaines études et des résultats parfois contradictoires entre les études rendent impossible toute recommandation sur les données actuelles de la littérature.

### 11.6.2.CONCLUSIONS DE LA LITTERATURE

Pour l'ensemble des biomarqueurs actuellement disponibles, la mauvaise qualité méthodologique des études, l'hétérogénéité des patients inclus et des résultats parfois contradictoires entre les études rendent impossible toute recommandation sur les données actuelles de la littérature.

### 11.6.3.RECOMMANDATIONS

Dans l'adénocarcinome pancréatique, aucun biomarqueur prédictif de l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante, quel qu'en soit le type (gemcitabine, fluoropyrimidine, folfirinox), ne peut être recommandé actuellement.

## 11.7. Question 54 : Que faire s'il s'agit d'un autre type histologique (ampullome, cholangiocarcinome, autre carcinome pancréatique) sur la pièce opératoire ?

### 11.7.1.SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

#### a) Découverte d'un cholangiocarcinome

L'essai de phase III anglais BILCAP présenté à l'ASCO 2017 et publié en 2019 a comparé la capécitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> X2/j - 8 cycles) versus la surveillance chez 447 patients opérés, dont 156 (35 %) avaient un cholangiocarcinome de la voie biliaire principale) avec pour objectif principal la survie globale (NP1) [PRIMROSE2019]. Après ajustement sur des paramètres pronostiques (statut N, grade, sexe), la capécitabine était associée, toutes localisations confondues, à une amélioration significative de la survie globale : 51 mois versus 36 mois. Néanmoins, en première analyse, la différence n'était pas significative ce qui rend la méthodologie critiquable. La survie sans récurrence était significativement meilleure dans le groupe capécitabine avec une tolérance correcte.

L'essai randomisé multicentrique français PRODIGE12 présenté également à l'ASCO 2017 a évalué l'intérêt de l'association gemox (12 cycles) en adjuvant versus une surveillance simple (NP1) [EDELIN2017]. De 2009 à 2014, 196 patients ont été inclus (nombre de cholangiocarcinomes de la voie biliaire principale non clairement donné dans l'abstract). Cet essai n'a pas mis en évidence de différence de survie sans récurrence (SSR) entre les 2 bras (HR = 0,83 [95 % CI = 0,58-1,19], p = 0,31): médiane SSR = 30 mois (gemox) vs 22 mois (surveillance) et SSR à 4 ans = 39 % [95 % CI = 28 %-50 %] (gemox) vs 33 % [95 % CI = 23-44 %] (surveillance).

Au total, ces 2 études ont identifié récemment la capécitabine comme le nouveau standard en adjuvant des cholangiocarcinomes opérés.

#### b) Découverte d'un ampullome

Il n'existe, pour cette tumeur, qu'une seule étude randomisée de niveau de preuve 1, l'essai ESPAC 3 (NP1) [NEOPTOLEMOS2012]. Cette étude randomisée a évalué le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par 5FU ou gemcitabine par rapport à une surveillance simple sur 428 patients, dont 297 ayant un ampullome. Parmi les ampullomes, il y avait 80 tumeurs de phénotype intestinal, 46 de phénotype pancréato-biliaire, 9 mixtes et 162 avaient un phénotype indéterminé. Au total, 105 patients étaient dans le groupe observation, 100 ont reçu du 5FU et 192 de la gemcitabine. La médiane de survie pour l'ensemble des ampullomes était de 53,1 mois (95 % CI = 42,3-72,5) : 40,6 mois (95 % CI = 30,6-61,4) dans le bras surveillance 57,8 mois (95 % CI = 32,8- 84,0) dans le bras 5FU et 70,8 mois (95 % CI = 45,3-non atteint) dans le bras gemcitabine (p = 0,161, NS). En analyse multivariée après ajustement, le HR pour la chimiothérapie est à 0,75 (p = 0,03), 0,7 pour la gemcitabine (p = 0,03) et 0,79 (p= 0,13) pour le 5FU. Aucune différence n'était objectivée entre les deux types de chimiothérapies (médiane de survie de 39 mois dans le groupe 5FU et de 46 mois dans le groupe gemcitabine, p = 0,74). La médiane de survie globale pour le phénotype pancréato-biliaire était de 56 mois versus 43 mois en cas de phénotype intestinal. Aucune différence de survie n'a été observée entre les phénotypes pancréato-biliaires et intestinaux concernant la réponse au traitement. Néanmoins, il n'y a pas eu d'analyse sur le type de chimio (5FU vs gemcitabine) au sein de ces deux sous-groupes faute d'effectif suffisant de tumeurs phénotypées et d'un taux très élevé (55 %) d'ampullomes non phénotypés (n = 162). Au vu des résultats de cette étude, une chimiothérapie pouvait être recommandée quel que soit le phénotype, par 5FU ou gemcitabine.

Une étude rétrospective comparative (NP3)[SCHIERGENS2015] a évalué l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante sur la survie globale en fonction du phénotype de l'ampullome. Cette étude, qui a inclus 95 malades, n'avait pas identifié de bénéfice à la chimiothérapie adjuvante par la gemcitabine chez l'ensemble des malades (p = 0,832) ; en revanche, la gemcitabine était associée à un allongement de la médiane de survie dans le sous-groupe des patients ayant un ampullome de phénotype excréto-biliaire (32 vs 13 mois ; p = 0,013) et à une tendance à une moins bonne survie en cas de phénotype intestinal (35 vs 112 mois ; p= 0,193). Les auteurs concluaient que les patients opérés d'un ampullome de phénotype excréto-biliaire devaient recevoir la même chimiothérapie adjuvante que les cancers du pancréas.

Une autre étude rétrospective a évalué le bénéfice d'un traitement adjuvant après DPC pour adénocarcinome ampullaire (NP3) [JIN2018]. Parmi 121 patients consécutifs opérés de 2006 à 2016, 53 (45 %) ont reçu un traitement adjuvant (34 ont eu une chimiothérapie seule, et 19 patients une association chimiothérapie et radiothérapie). Un stade  $\geq$  IIB était présent chez 57 % des malades et des marges saines présentes chez 98 %. La survie médiane était de 92 mois (95 % CI = 53 mois-non atteint). En analyse multivariée, un excellent état général (ECOG : 0), un traitement adjuvant, et un stade avancé ( $\geq$  IIB) influençaient de façon statistiquement significative la survie globale. En particulier, un traitement adjuvant augmentait de façon indépendante la survie sans récurrence (HR = 0,52,  $p < 0,04$ ) et globale (HR = 0,45,  $p < 0,03$ ) chez les patients ayant une tumeur avancée.

Dans la série rétrospective conjointe de la Mayo Clinic et du John Hopkins totalisant 186 malades ayant eu une DPC pour ampullome, un traitement adjuvant (le plus souvent une radiochimiothérapie) n'était associé à aucun gain de survie ( $p = 0,839$ ) chez les malades ayant un cancer ampullaire N- (surveillance = 120, traitement adjuvant = 66) (NP4) [NARANG2011]. En revanche, chez les patients ayant un cancer ampullaire N+ (surveillance = 36, traitement adjuvant = 48) il existait une différence de survie significative en faveur d'un traitement adjuvant (survie globale à 5 ans, 27,5 % versus 5,9 %  $p = 0,004$ ).

### c) Autres types histologiques

Pour les variantes de carcinome (non-endocrine) primitif du pancréas (adénocarcinome colloïde muqueux, cancer adénoquameux, cancer à cellules acineuses, carcinosarcome, cancer à cellules géantes ostéoclastiques-like, carcinome anaplasique, pancréatoblastome...), il n'existe aucune étude de bon niveau de preuve permettant de recommander un type particulier de chimiothérapie.

## 11.7.2.CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Concernant les cholangiocarcinomes, la littérature est en faveur d'un effet bénéfique de la chimiothérapie adjuvante. (NP2)

Concernant les ampullomes, la littérature est en faveur d'un effet bénéfique de la chimiothérapie adjuvante pour les ampullomes réséqués curativement, en particulier les formes N+. (NP1)

## 11.7.3.RECOMMANDATIONS

En cas de cholangiocarcinome de la voie biliaire principale, la capécitabine pendant 6 mois est le traitement adjuvant recommandé (Grade B).

En cas d'ampullome dégénéré, une chimiothérapie adjuvante pendant 6 mois est recommandée :

- par gemcitabine en cas de phénotype excréto-biliaire ou indéterminé (Grade A) ;
- par gemcitabine ou par folfox en cas de phénotype intestinal (avis d'experts) ;
- en évaluant la balance bénéfices/risques en RCP pour les formes précoces (N0) (avis d'experts).

Aucune recommandation ne peut être formulée pour les autres types histologiques de carcinomes pancréatiques.

## 11.8. Références bibliographiques

### Références question 50 à 52 :

[ABRAMS2012] Abrams RA, Winter KA, Regine WF, Safran H, Hoffman JP, Lustig R, et al. Failure to adhere to protocol specified radiation therapy guidelines was associated with decreased survival in RTOG 9704--a phase III trial of adjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy for patients with resected adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):809-16.

[BARNES2017] Barnes CA, Krepline AN, Aldakkak M, Clarke CN, Christians KK, Khan AH, Is Adjuvant Therapy Necessary for All Patients with Localized Pancreatic Cancer Who Have Received Neoadjuvant Therapy. *J Gastrointest Surg.* 2017 Nov;21(11):1793-1803.

[CONROY2018] Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Dec 20;379(25):2395-2406.

[CORSINI2008] Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, Donohue JH, Farnell MB, Nagorney DM, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3511-6.

[HSU2010] Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, Winter JM, Callister MD, Haddock MG, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(4):981-90.

[KHORANA2017] Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;35(20):2324-2328.

[KLINKENBIJL1999] Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg.* 1999;230(6):776-82.

[LIU2015] Liu Z, Luo G, Guo M, Jin K, Xiao Z, Liu L, et al. Lymph node status predicts the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for patients with resected pancreatic cancer. *Pancreatol.* 2015;15(3):253-8.

[MCDONALD2015] McDonald AM, Dulaney CR, López-Araujo J, Posey JA, Keene KS, Christein JD, et al. Patterns of Failure for Lymph Node-Positive Resected Pancreatic Adenocarcinoma After Adjuvant Radiotherapy or Gemcitabine-based Chemotherapy Alone. *J Gastrointest Cancer.* 2015;46(2):149-55.

[MORAK2008] Morak MJ, van der Gaast A, Incrocci L, van Dekken H, Hermans JJ, Jeekel J, et al. Adjuvant intra-arterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and periampullary cancer: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2008;248(6):1031-41.

[NEOPTOLEMOS2010] Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304(10):1073-81.

[NEOPTOLEMOS2017] Neoptolemos JP1, Palmer DH2, Ghaneh P3, Psarelli EE4, Valle JW5, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10073):1011-1024.

[OETTLE2013] Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013;310(14):1473-81.

[ROLAND2015] Roland CL, Katz MH, Tzeng CW, Lin H, Varadhachary GR, Shroff R, et al. The Addition of Postoperative Chemotherapy is Associated with Improved Survival in Patients with Pancreatic Cancer Treated with Preoperative Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2015;22 Suppl 3:S1221-8.

[SCHMIDT2012] Schmidt J, Abel U, Debus J, Harig S, Hoffmann K, Herrmann T, et al. Open-label, multicenter, randomized phase III trial of adjuvant chemoradiation plus interferon Alfa-2b versus fluorouracil and folinic acid for patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(33):4077-83.

[SHAIB2019] Shaib WL, Narayan AS, Switchenko JM, Kane SR, Wu C, Akce M, Alese OB, Patel PR, Maithel SK, Sarmiento JM, Kooby DA, El-Rayes BF. Role of adjuvant therapy in resected stage IA subcentimeter (T1a/T1b) pancreatic cancer. *Cancer.* 2019 Jan 1;125(1):57-67

[SINN2014B] Sinn M, Liersch T, Gellert K, Riess H, Stübs P, Waldschmidt D.T., et al. LBA18 - CONKO-006: A randomized double-blinded phase IIb-study of adjuvant therapy with gemcitabine + sorafenib/placebo for patients with R1-resection of pancreatic cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(5):1-41.

[SINN2017] Sinn M, Bahra M, Liersch T, Gellert K, Messmann H, Bechstein W, et al. CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(29):3330-3337.

[STOCKEN2005] Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijnl JH, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2005;92(8):1372-81.

[UESAKA2016] Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, et al. Matsumoto I Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer:

a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet*. 2016;388(10041):248-57.

[VALLE2014] Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol*. 2014 ;32(6):504-12.

[VANLAETHEM2010] Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, Azria D, Van Tienhoven G, Vergauwe P, et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4450-6.

#### Références question 53 :

[BACHET2012] Bachet JB, Maréchal R, Demetter P, Bonnetain F, Couvelard A, Svrcek M, et al. Contribution of CXCR4 and SMAD4 in predicting disease progression pattern and benefit from adjuvant chemotherapy in resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2012;23(9):2327-35.

[BIRD2017] Bird NT, Elmasry M, Jones R, Psarelli E, Dodd J, Malik H, et al. Immunohistochemical hENT1 expression as a prognostic biomarker in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing adjuvant gemcitabine-based chemotherapy. *Br J Surg*. 2017;104(4):328-336.

[DROUILLARD2016] Drouillard A, Puleo F, Bachet JB, Ouazzani S, Calomme A, Demetter P, et al. DLL4 expression is a prognostic marker and may predict gemcitabine benefit in resected pancreatic cancer *Br J Cancer*. 2016;115(10):1245-1252.

[ELANDER2018] Elander NO, Aughton K, Ghaneh P, Neoptolemos JP, Palmer DH, Cox TF, et al. Expression of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) and hENT1 predicts survival in pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2018;118(7):947-954.

[FISHER2013] Fisher SB, Patel SH, Bagci P, Kooby DA, El-Rayes BF, Staley CA 3rd, et al. An analysis of human equilibrative nucleoside transporter-1, ribonucleoside reductase subunit M1, ribonucleoside reductase subunit M2, and excision repair cross-complementing gene-1 expression in patients with resected pancreas adenocarcinoma: implications for adjuvant treatment. *Cancer*. 2013;119(2):445-53.

[FUJITA2011] Fujita H, Ohuchida K, Mizumoto K, Itaba S, Ito T, Nakata K, et al. High EGFR mRNA expression is a prognostic factor for reduced survival in pancreatic cancer after gemcitabine-based adjuvant chemotherapy. *Int J Oncol*. 2011;38(3):629-41.

[GUO2016] Guo M, Luo G, Liu C, Cheng H, Lu Y, Jin K, et al. The Prognostic and Predictive Role of Epidermal Growth Factor Receptor in Surgical Resected Pancreatic Cancer. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7).

[GREENHALF2014] Greenhalf W, Ghaneh P, Neoptolemos JP, Palmer DH, Cox TF, Lamb RF, et al. Pancreatic cancer hENT1 expression and survival from gemcitabine in patients from the ESPAC-3 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(1):djt347.

[HALL2014] Hall WA, Petrova AV, Colbert LE, Hardy CW, Fisher SB, Saka B, et al. Low CHD5 expression activates the DNA damage response and predicts poor outcome in patients undergoing adjuvant therapy for resected pancreatic cancer. *Oncogene*. 2014;33(47):5450-6.

[HERMAN2013] Herman JM, Fan KY, Wild AT, Wood LD, Blackford AL, Donehower RC, et al. Correlation of Smad4 status with outcomes in patients receiving erlotinib combined with adjuvant chemoradiation and chemotherapy after resection for pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(3):458-9.

[HWANG2010] Hwang JH, Voortman J, Giovannetti E, Steinberg SM, Leon LG, Kim YT, et al. Identification of microRNA-21 as a biomarker for chemoresistance and clinical outcome following adjuvant therapy in resectable pancreatic cancer. *PLoS One*. 2010;5(5):e10630.

[KASUYA2012] Kasuya K1, Tsuchida A, Nagakawa Y, Suzuki Y, Suzuki M, Aoki T, et al. Prediction of a side effect and efficacy of adjuvant chemotherapy with gemcitabine for post operative patient of pancreatic cancer by a genetic polymorphism analysis. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(117):1609-13.

[KAWADA2012] Kawada N, Uehara H, Katayama K, Nakamura S, Takahashi H, Ohigashi H, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 level does not predict prognosis in pancreatic cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation including gemcitabine [published erratum appears in *J Hepato-biliary Pancreat Sci*. 2012 Nov;19(6):723]. *J Hepato-biliary Pancreat Sci*. 2012;19(6):717-22.

[KIM2011] Kim R, Tan A, Lai KK, Jiang J, Wang Y, Rybicki LA, et al. Prognostic roles of human equilibrative transporter 1 (hENT-1) and ribonucleoside reductase subunit M1 (RRM1) in resected pancreatic cancer. *Cancer*. 2011;117(14):3126-34.

[KONDO2011] Kondo N, Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, et al. Prognostic impact of dihydropyrimidine dehydrogenase expression on pancreatic adenocarcinoma patients treated with S-1-based adjuvant chemotherapy after surgical resection. *J Surg Oncol*. 2011;104(2):146-54.

[KONDO2012] Kondo N, Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, et al. Combined analysis of dihydropyrimidine dehydrogenase and human equilibrative nucleoside transporter 1 expression predicts survival of pancreatic carcinoma patients treated with adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy after surgical resection. *Ann Surg Oncol*. 2012;19 Suppl 3:S646-55.

[MANUYAKORN2010] Manuyakorn A, Paulus R, Farrell J, Dawson NA, Tze S, Cheung-Lau G, et al. Cellular histone modification patterns predict prognosis and treatment response in resectable pancreatic adenocarcinoma: results from RTOG 9704. *J Clin Oncol.* 2010;28(8):1358-65.

[MARECHAL2010] Maréchal R, Mackey JR, Lai R, Demetter P, Peeters M, Polus M, et al. Deoxycytidine kinase is associated with prolonged survival after adjuvant gemcitabine for resected pancreatic adenocarcinoma. *Cancer.* 2010;116(22):5200-6.

[MARECHAL2012] Maréchal R, Bachet JB, Mackey JR, Dalban C, Demetter P, Graham K, et al. Levels of gemcitabine transport and metabolism proteins predict survival times of patients treated with gemcitabine for pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2012;143(3):664-674.e6.

[MORINAGA2012] Morinaga S, Nakamura Y, Watanabe T, Mikayama H, Tamagawa H, Yamamoto N, et al. Immunohistochemical analysis of human equilibrative nucleoside transporter-1 (hENT1) predicts survival in resected pancreatic cancer patients treated with adjuvant gemcitabine monotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2012;19 Suppl 3:S558-64.

[MORINAGA2016] Morinaga S, Nakamura Y, Atsumi Y, Murakawa M, Yamaoku K, Aoyama T, et al. Locked Nucleic Acid In Situ Hybridization Analysis of MicroRNA-21 Predicts Clinical Outcome in Patients After Resection for Pancreatic Cancer Treated with Adjuvant Gemcitabine Monotherapy. *Anticancer Res.* 2016;36(3):1083-8.

[NAKAGAWA2013] Nakagawa N, Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Kondo N, et al. Combined analysis of intratumoral human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1) and ribonucleotide reductase regulatory subunit M1 (RRM1) expression is a powerful predictor of survival in patients with pancreatic carcinoma treated with adjuvant gemcitabine-based chemotherapy after operative resection. *Surgery.* 2013;153(4):565-75.

[OHUCHIDA2011] Ohuchida K, Mizumoto K, Kayashima T, Fujita H, Moriyama T, Ohtsuka T, et al. MicroRNA expression as a predictive marker for gemcitabine response after surgical resection of pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(8):2381-7.

[RICHARDS2010] Richards NG, Rittenhouse DW, Freyding B, Cozzitorto JA, Grenda D, Rui H, et al. HuR status is a powerful marker for prognosis and response to gemcitabine-based chemotherapy for resected pancreatic ductal adenocarcinoma patients. *Ann Surg.* 2010;252(3):499-505.

[SINN2014] Sinn M, Sinn BV, Striefler JK, Lindner JL, Stieler JM, Lohneis P, et al. SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study. *Ann Oncol.* 2014;25(5):1025-32.

[SINN2015] Sinn M, Riess H, Sinn BV, Stieler JM, Pelzer U, Striefler JK, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 expression analysed by the clone SP 120 rabbit antibody is not predictive in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant gemcitabine - Results from the CONKO-001 trial. *Eur J Cancer.* 2015;51(12):1546-54.

[WEI2013] Wei CH, Gorgan TR, Elashoff DA, Hines OJ, Farrell JJ, Donahue TR. A meta-analysis of gemcitabine biomarkers in patients with pancreaticobiliary cancers. *Pancreas.* 2013;42(8):1303-10.

[XIE2012] Xie H, Lin J, Thomas DG, Jiang W, Liu X. Ribonucleotide reductase M2 does not predict survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(4):347-55.

[XIE2013A] Xie H, Jiang W, Jiang J, Wang Y, Kim R, Liu X, et al. Predictive and prognostic roles of ribonucleotide reductase M1 in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer.* 2013;119(1):173-81.

#### Références question 54 :

[EDELIN2017] Edeline J, Bonnetain F, Phelip JM, Watelet J, Hammel P, Joly JP, et al. Gemox versus surveillance following surgery of localized biliary tract cancer: Results of the PRODIGE 12-ACCORD 18 (UNICANCER GI) phase III trial. *J Clin Oncol.* 2017;35:4\_suppl, 225-225.

[JIN2018] Jin Z, Hartgers ML, Sanhueza CT, Shubert CR, Alberts SR, Truty MJ, et al. Prognostic factors and benefits of adjuvant therapy after pancreatoduodenectomy for ampullary adenocarcinoma: Mayo Clinic experience. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(5):677-683.

[MCMILLAN2016] McMillan MT, Lewis RS, Drebin JA, Teitelbaum UR, Lee MK, Roses RE, et al. The efficacy of adjuvant therapy for pancreatic invasive intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN). *Cancer.* 2016;122(4):521-33.

[NARANG2011] Narang AK, Miller RC, Hsu CC, Bhatia S, Pawlik TM, Laheru D, et al. Evaluation of adjuvant chemoradiation therapy for ampullary adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Radiat Oncol.* 2011;6:126.

[NEOPTOLEMOS2012] Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial [published erratum appears in JAMA 2012;308(18):1861]. *JAMA.* 2012;308(2):147-56.

[PRIMROSE2017] Primrose JN, Rox R, Palmer DH, Prasad R, Mirza D, Anthoney DA, et al. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. *J Clin Oncol.* 2017 35:15\_suppl, 4006-4006.

[PRIMROSE2019] Primrose N , Fox R, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019 May;20(5):663-673. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30915-X. Epub 2019 Mar 25

[SCHIERGENS2015] Schiergens TS, Reu S, Neumann J, Renz BW, Niess H, Boeck S, et al. Histomorphologic and molecular phenotypes predict gemcitabine response and overall survival in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Surgery.* 2015;158(1):151-61.

## 12. THÉMATIQUE 10 : TRAITEMENT DES FORMES METASTATIQUES ET DES RECIDIVES

### 12.1. Questions traitées dans cette thématique

Question 55 : En cas de forme métastatique, quel est ou quels sont les standards actuels du traitement systémique de première ligne ?

Question 56 : En cas de progression tumorale, quels sont les critères déterminant le choix du traitement de seconde ligne ?

Question 57 : Dans quelles circonstances un allègement thérapeutique est-il possible ?

Question 58 : Y a-t-il des indications à la chirurgie et aux traitements ablatifs pour les récidives locorégionales et les formes métastatiques ?

Question 59 : Quels doivent être les soins proposés à un patient à la phase palliative et en particulier pour optimiser la chimiothérapie palliative ?

### 12.2. Sélection bibliographique

#### 12.2.1. QUESTIONS 55 A 58

##### ❖ Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (24). Une seule équation de recherche a été construite pour répondre aux questions 55 à 58.

Des références complémentaires ont également été incluses dans cette sélection. Les méthodes de recherche utilisées pour les obtenir sont les suivantes :

- recherche sur PubMed avec les mots-clés : « local recurrence, pancreatic adenocarcinoma, surgery » ;
- recherche sur PubMed avec les mots-clés : « pancreatic adenocarcinoma phases III » ;
- recherche sur PubMed avec les mots-clés : « CA19-9 neoadjuvant pancréas »
- congrès ESMO, ASCO.

##### ❖ Critères de sélection des études

Population : patients adultes

Pathologies concernées : adénocarcinomes du pancréas métastatiques et récidives

Types de traitements concernés : chimiothérapies, chirurgie, traitements thermoablatifs, radiochimiothérapie, radiothérapie stéréotaxique

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas

Critères de jugement retenus : survie globale, survie sans progression, taux de réponse

##### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 464 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 321 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologies non retenues : adénocarcinomes du pancréas non métastatiques ou non récidivants, cancers métastatiques dont la tumeur primitive n'est pas un adénocarcinome du pancréas, autres cancers ;
- période : études anciennes supplantées par des études plus récentes ;

- population : études avec un nombre de patients/effectif inclus insuffisant ;
- types d'études : revues non systématiques, essais de phase I.

Par la suite, 110 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 33 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 30 références complémentaires ont été intégrées (dont 3 provenant d'autres équations de recherche du projet).

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 63 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 12.2.2. QUESTION 59

#### ❖ Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (Equation 25).

Des références complémentaires ont également été incluses dans cette sélection. Les méthodes de recherche utilisées pour les obtenir sont les suivantes :

- recherche sur PubMed avec les mots-clés : « weight loss pancréas » ;
- recherche sur PubMed avec les mots-clés : « pancreatic adenocarcinoma phases III » ;
- recherche sur PubMed avec les mots-clés : « pruritus, itch, cancer, pancreas ».
- identification d'un article pertinent à partir des références bibliographiques citées dans un article déjà sélectionné.

#### ❖ Critères de sélection des études

Population : patients adultes

Pathologies concernées : adénocarcinomes du pancréas métastatiques et récidives

Types de soins : traitements de la douleur, de la dépression, du syndrome cachexie-anorexie, de la maladie thromboembolique veineuse, de l'obstruction biliaire tumorale/ictère

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas

Critères de jugement retenus : survie, qualité de vie

#### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 260 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 87 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologies non retenues : adénocarcinomes du pancréas non métastatiques ;
- période : études anciennes supplantées par des études plus récentes ;
- population : études avec un nombre de patients/effectif inclus insuffisant ;
- types d'études : revues non systématiques, essais de phase I.

Par la suite, 154 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 19 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 17 références complémentaires ont été intégrées (dont une provenant d'une autre équation de recherche du projet).

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 36 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

## 12.3. Question 55 : En cas de forme métastatique, quel est ou quels sont les standards actuels du traitement systémique de première ligne ?

### 12.3.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

La prise en charge des cancers du pancréas métastatiques repose aujourd'hui sur un traitement systémique de type chimiothérapie associée à des soins de support. En effet, l'intérêt d'une chimiothérapie vis-à-vis des soins de support exclusifs est démontré depuis les années 1990. La stratégie thérapeutique est aujourd'hui orientée selon le score de performance du patient (PS), son âge (physiologique), ses comorbidités et l'existence d'une cholestase ictérique. Les essais de phase III randomisés disponibles dans la littérature ont inclus majoritairement des patients en très bon état général et âgés de moins de 75 ans ne représentant donc pas l'entièreté des patients vus dans cette situation.

#### **Pour les patients en très bon état général (PS 0-1) âgés de moins de 75 ans**

Il existe 2 traitements de chimiothérapie validés par des études de phase III dans cette situation : le folfirinix et le gemcitabine/nab-paclitaxel.

La première amélioration majeure dans la stratégie thérapeutique des adénocarcinomes pancréatiques métastatiques est venue en 2011 du protocole folfirinix, combinaison associant 5-FU, acide folinique, irinotécan et oxaliplatine. L'étude de phase II/III PRODIGE 4/ACCORD 11 qui a validé son utilisation, l'a comparé au standard historique de traitement, la gemcitabine. Elle a été menée chez des patients en très bon état général (PS 0 ou 1) et de moins de 76 ans. Parmi les autres critères d'inclusion, il existait en particulier la nécessité d'un taux de bilirubine à moins de 1,5 fois la normale, et l'absence d'angor instable ou d'infarctus dans les 12 mois précédant l'inclusion. Dans cette étude, il a été observé que les patients traités par folfirinix avaient une meilleure survie médiane (critère principal de jugement) (11,1 mois vs 6,8 mois ; HR = 0,57 ; 95 % CI = 0,45-0,73 ;  $p < 0,001$ ) et survie sans progression médiane (6,4 mois vs 3,3 mois ; HR = 0,47 ; 95 % CI = 0,37-0,59 ;  $p < 0,001$ ). Le taux de réponse (31,6 % vs 9,4 % ;  $p < 0,001$ ) et le taux de contrôle de la maladie (70,2 % vs 50,9 % ;  $p < 0,001$ ) ont été également significativement plus élevés dans le bras folfirinix. Les toxicités de grade 3-4 ont été, comme attendu, plus fréquentes avec le folfirinix, en particulier les neutropénies (45,7 % versus 18,7 %) et les neutropénies fébriles (5,4 % versus 0,6 %). Les patients traités par folfirinix ont reçu une prophylaxie par facteurs de croissance G-CSF dans 42,5 % des cas. Il n'y a pas eu plus de décès toxiques avec le folfirinix qu'avec la gemcitabine (1 dans chaque bras de traitement). Il n'a pas été observé de toxicité supplémentaire du folfirinix chez les patients ayant un stent biliaire. Les diarrhées, neuropathies périphériques, nausées et alopecie de grade 2 ont été également significativement plus fréquentes avec folfirinix. Dans l'étude PRODIGE 4/ACCORD 11, le traitement était de 6 mois minimum et la suite laissée au choix de l'investigateur (pause ou poursuite d'une chimiothérapie). 10 cycles ont été administrés en médiane. [CONROY2011] (NP1). Malgré une toxicité majorée, le folfirinix a entraîné un allongement significatif du temps jusqu'à dégradation définitive de la qualité de vie globale [GOURGOUBOURGADE2013] (NP1). Il a été observé en particulier un retard à la dégradation de la forme physique, de l'état émotionnel, des possibilités d'activité, de la fatigue et de la douleur. Le bénéfice en survie globale a été observé dans l'ensemble des sous-groupes. En analyse multivariée, une albuminémie basse ( $< 3,5$  g/dl), la présence de métastases synchrones, de métastases hépatiques, un âge  $\geq 65$  ans étaient identifiés comme facteurs indépendants de mauvais pronostic [CONROY2011] (NP1). Ces résultats montrant la supériorité du folfirinix sur la gemcitabine ont été confirmés dans une seconde étude de phase III randomisée menée en Inde dont les résultats ne sont pas encore publiés [SINGHAL2014] (NP2). Récemment, l'étude PANOPTIMOX/PRODIGE35, présentée au congrès de l'ASCO 2018, a montré des résultats en faveur d'un allègement thérapeutique par LV5FU2 [DAHAN2018] (NP2).

La deuxième étude de phase III randomisée disponible dans les adénocarcinomes pancréatiques métastatiques est l'essai clinique international, MPACT, ayant inclus 861 patients, randomisés entre la combinaison nab-paclitaxel/gemcitabine ( $n = 431$ ) et la gemcitabine en monothérapie ( $n = 430$ ) [VONHOFF2013] (NP1). La population était différente de celle de l'étude PRODIGE4/ACCORD11 avec inclusion de patients âgés de plus de 75 ans (10 % des patients) ou ayant un état général plus altéré (index de Karnofsky (IK) 60 %-70 % : 7,5 % des patients). La combinaison nab-paclitaxel/gemcitabine apportait plus d'effets secondaires avec notamment plus de neutropénies (38 % versus 27 %), de fatigue (17 % versus 7 %), de neuropathies périphériques (17 % versus 1 %) et d'alopecies (50 %). 26 % des patients traités par nab-paclitaxel/gemcitabine reçurent des facteurs de croissance (G-CSF) vs 15 % dans le bras gemcitabine seule. L'association nab-paclitaxel/gemcitabine a permis d'obtenir une amélioration significative de la survie globale (8,5 vs 6,7 mois), de la survie sans progression (5,5 vs 3,7 mois) et de la réponse tumorale (29 % vs 8 %) par rapport à la gemcitabine seule.

Les analyses en sous-groupes ont montré une supériorité de la combinaison dans toutes les situations [VONHOFF2013] (NP1). Les facteurs pronostiques de survie identifiés par l'analyse multifactorielle étaient le traitement par nab-paclitaxel/gemcitabine, un bon état général au diagnostic, l'absence de métastases hépatiques et un rapport polynucléaires neutrophiles/lymphocytes (NLR)  $\leq 5$  avant traitement [GOLDSTEIN2015] (NP1). En France, le nab-paclitaxel n'est pas inscrit sur la liste-en-sus et doit être financé par l'établissement hospitalier, son coût dépassant le tarif des prestations d'hospitalisation de jour. Il n'est donc pas utilisable dans tous les centres de soins accrédités pour la cancérologie.

Enfin, citons l'étude de phase III randomisée, maintenant ancienne, du National Cancer Institute of Canada ayant évalué l'association gemcitabine-erlotinib vs gemcitabine [MOORE2007] (NP1). Malgré des résultats positifs en survie globale (HR = 0,82 (95 % CI= 0,69-0,99 ; p = 0,038) et l'obtention d'une AMM pour l'erlotinib, ce traitement n'a pas été adopté par la communauté médicale du fait de sa toxicité, du faible bénéfice observé et de l'absence de prise en charge de l'erlotinib par l'assurance-maladie.

Quel que soit le choix de la chimiothérapie de première ligne, l'utilisation prophylactique d'une héparine de bas poids moléculaire peut être recommandée suite aux résultats de l'étude CONKO-004 (NP2) [PELZER2015]. Dans cette étude, l'énoxaparine 1 mg/j par voie sous-cutanée réduisait le risque de thrombose veineuse profonde symptomatique (6,4 % vs 15,1 % ; p = 0,01) sans augmentation du risque hémorragique ni différence de survie entre les 2 bras.

#### **Pour les patients en état général médiocre (PS 2) ou âgés de plus de 75 ans**

Les patients ayant une altération de l'état général (AEG) sont très peu inclus dans les essais cliniques. Par ailleurs, il n'existe pas d'étude spécifique aux sujets âgés de plus de 75 ans. Parmi les propositions validées par des études de phase III, on peut recommander dans cette situation, l'utilisation de gemcitabine en monothérapie ou en association avec le nab-paclitaxel. Dans l'étude de phase III ayant validé en 1997 l'utilisation de gemcitabine (en comparaison au 5FU), 70 % des patients avaient un état général altéré (index de Karnofsky compris entre 50 et 70 %) [BURRIS1997] (NP1). Le critère principal de cette étude était le bénéfice clinique, composé de l'évaluation de la douleur, de l'indice de Karnofsky et du poids. Un bénéfice clinique a été obtenu pour 23,8 % des patients du bras gemcitabine versus 4,8 % des patients traités par 5-FU (p = 0,0022). Par ailleurs la gemcitabine entraînait un faible taux de réponse (5,4 %) mais allongeait significativement la survie globale des patients (médiane : 5,65 versus 4,41 mois ; p = 0,0025). Toutefois, l'état général impacte significativement les résultats de survie de la gemcitabine en monothérapie, comme cela a bien été démontré par l'étude du CALGB avec des survies médianes s'échelonnant de 7,9 mois pour un patient en très bon état général (PS0) à 2,4 mois pour les patients présentant une AEG (PS 2). [KINDLER2010]. (NP1)

Dans l'étude MPACT précédemment citée, 10 % des patients étaient âgés de plus de 75 ans et 7,5 % avaient un index de Karnofsky à 60 %-70 % (équivalent à un PS2) [VONHOFF2013] (NP1). L'existence d'un état général altéré (< 80 %) était identifiée comme un facteur de mauvais pronostic. En revanche les patients avec un IK entre 70 et 80 % bénéficiaient d'association nab-paclitaxel/gemcitabine avec une réduction du risque de décès de 39 % (HR = 0,61 ; (0,48-0,78)). Dans l'analyse multivariée, les patients âgés de 65 ans ou plus semblaient moins bénéficier du traitement par nab-paclitaxel/gemcitabine en survie globale (HR = 0,81 (0,63-1,03) que ceux < 65 ans (HR = 0,61 (0,53-0,79)) mais la différence s'estompait en survie sans progression (HR = 0,69 pour les 2 groupes) rendant peut-être compte d'une différence de prise en charge en deuxième et troisième lignes.

#### **Pour les patients présentant une cholestase (bilirubine totale > 1,5 fois la valeur normale)**

Il faut avant tout déterminer la cause de l'hyperbilirubinémie et assurer un drainage biliaire optimal avant de commencer la chimiothérapie. Nous ne disposons d'aucun résultat d'étude prospective de phase II-III dans cette situation particulière. Or, la dysfonction hépatique peut altérer les propriétés pharmacocinétiques des drogues de chimiothérapie, notamment de l'irinotecan et du nab-paclitaxel.

Les contre-indications et les précautions d'emploi des médicaments figurent dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'AMM, consultables en ligne via la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

En effet, l'irinotecan est contre-indiqué chez les patients ayant une bilirubinémie > 3 x VN. Pour ceux ayant une bilirubinémie comprise entre 1,5 et 3 x VN, il est recommandé, du fait de la diminution de la clairance de l'irinotecan entraînant une augmentation du risque d'hématotoxicité, une réduction des doses de 40 % (RCP du médicament). En ce qui concerne le nab-paclitaxel, il est, comme le paclitaxel, éliminé à 70 % par excrétion biliaire. Il est donc requis de réduire les doses en cas d'hyperbilirubinémie. Pour l'oxaliplatine, aucun

ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant des anomalies des fonctions hépatiques. La gemcitabine, inactivée par la cytidine désaminase (CDA) en difluorodésoxyuridine, est éliminée à 99 % par excrétion rénale. Elle peut donc être utilisée en cas de cholestase ictérique. Le 5-FU est métabolisé essentiellement dans le foie et une réduction de dose doit être envisagée chez les patients atteints d'un trouble grave de la fonction hépatique (RCP du médicament). Les recommandations européennes sont en faveur de l'utilisation de gemcitabine en monothérapie en cas de bilirubinémie > 1,5 fois la valeur normale [DUCREUX2015] (NP3). D'autres équipes préconisent l'association nab-paclitaxel/gemcitabine à doses abaissées [VOGEL2015] (NP3).

**Tableau 18 : Propositions d'adaptation de doses par les experts du sous-groupe de travail (accord d'experts)**

Chimiothérapie	Bilirubine (µmol/l)	
	1,5 à 3 x VN	> 3 x VN
Nab-paclitaxel	80-100 % de la dose théorique	60-80 % de la dose théorique
Gemcitabine	100 % de la dose théorique	80 % de la dose théorique
Oxaliplatine	100 % de la dose théorique	100 % de la dose théorique
5 Fluoro-uracile	100 % de la dose théorique	80 % de la dose théorique
Irinotecan	60 % de la dose théorique	0

### 12.3.2.CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Chez les patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique métastatique en bon état général (PS 0-1) sans comorbidité cardio-vasculaire, ni ictère, une chimiothérapie de première ligne par folfirinix ou gemcitabine-nabpaclitaxel sont les traitements permettant la meilleure survie. (NP1)

Chez les patients en mauvais état général (PS 2) ou âgés de plus de 75 ans, le folfirinix est non utilisable du fait d'une toxicité importante (NP1). La gemcitabine ou l'association gemcitabine +/- nabpaclitaxel, si disponible, sont les traitements permettant la meilleure survie (NP1).

Chez des patients présentant une cholestase (bilirubine totale > 1,5 fois la valeur normale), un schéma de chimiothérapie à doses adaptées peut être envisagé après avoir optimisé le drainage biliaire (NP3).

En cas d'altération importante de l'état général (PS 3), seule une prise en charge palliative, sans chimiothérapie, est possible. (NP3)

### 12.3.3.RECOMMANDATIONS

Chez les patients en bon état général (PS 0-1), sans ictère, porteurs d'un adénocarcinome pancréatique métastatique, l'utilisation d'une chimiothérapie de première ligne par folfirinix ou gemcitabine-nabpaclitaxel est recommandée (Grade A).

Chez les patients en mauvais état général (PS 2) ou âgés de plus de 75 ans, le traitement recommandé est de la gemcitabine ou l'association gemcitabine +/- nabpaclitaxel (Grade A).

Aucune donnée prospective n'est disponible validant l'utilisation du folfirinix chez les patients âgés de plus de 75 ans. Une évaluation oncogériatrique est recommandée pour aider à la décision thérapeutique dans ce contexte (Grade C).

Pour les patients présentant une cholestase (bilirubine totale > 1,5 fois la valeur normale), aucun traitement de chimiothérapie ne peut être recommandé ; un schéma de chimiothérapie à doses adaptées peut être envisagé après avoir optimisé le drainage biliaire (Grade C).

Chez les patients présentant une altération importante de l'état général (PS 3), une prise en charge palliative seule, sans chimiothérapie, est recommandée (avis d'experts).

Le dosage d'uracilémie (phénotypage de la DPD) est obligatoire avant toute chimiothérapie par 5fluoro-uracile.

## 12.4. Question 56 : En cas de progression tumorale, quels sont les critères déterminant le choix du traitement de seconde ligne ?

### 12.4.1.SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

En cas de progression tumorale sous chimiothérapie, la décision d'instaurer un traitement de seconde ligne nécessite : (i) d'identifier les patients susceptibles de tirer bénéfice d'une seconde ligne de chimiothérapie, (ii) de déterminer -chez ces patients candidats à cette seconde ligne– le schéma thérapeutique optimal en fonction du type de traitement reçu en première ligne.

Les données de la littérature ne permettent pas, à l'heure actuelle, de répondre à ces questions de façon formelle. En effet, même si plusieurs milliers de patients cumulés ont été traités dans des essais de seconde ligne, les études publiées sont dans la majorité des cas de faible pertinence clinique (rétrospectives ou de phase précoce avec peu de patients), avec une hétérogénéité des patients et des traitements ne permettant pas d'apporter des recommandations à haut niveau de preuve.

#### Existe-t-il un bénéfice à réaliser un traitement de seconde ligne ?

La question est essentielle car les adénocarcinomes du pancréas métastatiques sont très souvent responsables de dégradations importantes de l'état général avec pertes de poids significatives, cachexie, complications infectieuses et thrombo-emboliques. L'intérêt d'un traitement de deuxième ligne doit être mis en balance avec la toxicité de la chimiothérapie et son impact sur la qualité de vie. Les publications disponibles rapportent des résultats obtenus chez des patients très sélectionnés (avec un index OMS conservé et des paramètres biologiques adéquats en particulier) peu représentatifs de l'ensemble des patients avec tumeur en progression.

- Tous les patients ne reçoivent pas de deuxième ligne de chimiothérapie. Seuls 43 % des patients traités en première ligne -déjà hautement sélectionnés- recevaient un traitement de seconde ligne à progression [NAGRIAL2015] (NP3). Dans l'étude ACCORD11, 46, 8 % des patients traités par folfirinix avaient reçu une chimiothérapie de seconde ligne auquel il faut rajouter 7,6 % de patients chez lesquels a été réintroduit le folfirinix. [CONROY2011] (NP1)
- Le bénéfice obtenu par la chimiothérapie de seconde ligne semble modeste. Parmi les revues de la littérature, une première étude portant sur 183 patients montrait une survie sans progression de 3 mois et une survie globale de 6 mois chez des patients sélectionnés (OMS 0-1) [RENI2008A] (NP4). Parmi les essais prospectifs de seconde ligne, 4 études de phase III sont disponibles, retrouvant pour deux d'entre elles un bénéfice à la chimiothérapie de seconde ligne ([GILL2016] (NP2), [OETTLE2014] (NP1), [PELZER2011] (NP2), [WANGGILLAM2016] (NP1)). La revue de la littérature publiée en 2015 par NAGRIAL et coll., compile 3 112 patients inclus dans 71 études [NAGRIAL2015]. Dans l'analyse poolée des études de seconde ligne, la médiane de survie est de 2,5 mois dans les bras soins de support, contre 4 à 5 mois sous chimiothérapie. ([CIULEANU2009] (NP1), [PELZER2011] (NP2))

#### Peut-on identifier les patients pouvant tirer un bénéfice d'un traitement de seconde ligne ?

Plusieurs analyses rétrospectives ont recherché des facteurs prédictifs d'un bénéfice à un traitement de seconde ligne. Dans tous les cas, le statut PS 0-1 est associé à une meilleure survie ([KIM2012], [MANCUSO2010], [SINN2016]) (NP4). La réponse à la première ligne ([KIM2012] (NP 4)) ou la durée de traitement > 4 mois ([SINN2016] (NP4)) sont également associées à une meilleure survie en seconde ligne. L'analyse de la survie chez les patients préalablement traités en première ligne par gemzar-nab-paclitaxel dans le cadre de l'étude de phase III MPACT montre des résultats similaires avec une meilleure survie en cas d'index de Karnofsky > 70 % et de plus longue survie sans progression en première ligne [CHIOREAN2016] (NP3). Une albuminémie > 35 g/l ([KIM2012] (NP4)), un CA 19-9 < 37 ([SINN2016] (NP3)) et un rapport neutrophile sur lymphocytes < 5 ([CHIOREAN2016] (NP3)) sont également associés à un meilleur pronostic. Néanmoins, il n'existe pas de données indiquant que ces facteurs pronostiques soient aussi des facteurs prédictifs de l'efficacité du traitement de seconde ligne.

## Quel traitement de seconde ligne ?

Le choix du traitement de seconde ligne dépend du schéma thérapeutique utilisé en première ligne. La majorité des études publiées concerne les patients ayant progressé sous chimiothérapie à base de gemcitabine. Peu de données sont disponibles en seconde ligne après échec du folfirinix.

### 1. Quel choix de seconde ligne après progression sous gemcitabine ?

#### 1.1 Place de l'oxaliplatine associé au 5FU en seconde ligne

Plusieurs phases II ont étudié des combinaisons à base d'oxaliplatine et de 5FU ou capecitabine. La médiane de survie globale oscille entre 5 et 6 mois quel que soit le schéma utilisé (Tableau 19).

**Tableau 19 : Études de phase II ayant évalué une CT de 2e ligne dans le cancer du pancréas**

	Schéma	Nb patients	disease control rate (DCR)	OS
[BAYOGLU2014]	Capecitabine-Oxaliplatine	47	38 %	5,2 mois
[BERK2012]	Capecitabine-Oxaliplatine	85	69 %	5 mois
	FOLFOX 4		43 %	5,5 mois
[ELHADAAD2013]	OFF	30	26 %	5,2 mois
[GEBBIA2007]	FOLFOX 4	42	57 %	6,7 mois
[NOVARINO2009]	Oxaliplatine, 5FU leucovorine	33	60 %	4 mois
[PELZER2009]	OFF	37	49 %	5,2 mois

Ces données ont conduit à la réalisation de phases III randomisées. La première étude, préalablement décrite, comparant le schéma OFF (Oxaliplatine, acide folinique et 5-Fluorouracile) aux soins de support, a été publiée en 2011 avec une médiane de survie, était supérieure dans le bras OFF (4,82 vs 2,3 mois,  $p = 0,008$ ) [PELZER2011] (NP2). Néanmoins cette étude a été interrompue de façon prématurée par manque d'inclusion, du fait de la présence d'un bras soins de support. De ce fait, les études de phases III ultérieures comparent le bras expérimental à un bras contrôle associant 5FU et leucovorine.

Deux études randomisées de phase III ont été publiées. L'étude Conko-003 a comparé le schéma OFF (acide folinique 200 mg/m<sup>2</sup> et 5FU 2 000 mg/m<sup>2</sup> J 1, J 8, J 15, J 22 et oxaliplatine J 8 et J 22 avec reprise à J 43) au schéma 5FU-Acide folinique (Acide folinique 200 mg/m<sup>2</sup> et 5FU 2 000 mg/m<sup>2</sup> J 1, J 8, J 15, J 22 avec reprise à J 43) chez 161 patients ayant progressé sous gemcitabine en monothérapie. La médiane de survie globale était de 5,9 mois dans le bras OFF vs 3,3 mois dans le bras 5FU (HR 0,66,  $p = 0,019$ ) [OETTLE2014] (NP1). L'étude pancreox a comparé un schéma FOLFOX6 modifié (5FU bolus 400 mg/m<sup>2</sup> puis 5FU 2 400 mg/m<sup>2</sup> sur 46h, leucovorine 400 mg/m<sup>2</sup> et oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines) au schéma LV5FU2 (5FU bolus 400 mg/m<sup>2</sup> puis 5FU 2 400 mg/m<sup>2</sup> sur 46h, leucovorine 400 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines) avec pour objectif la survie sans progression à 6 mois. 108 patients ont été inclus après progression ou intolérance à une chimiothérapie à base de gemcitabine. La survie globale était de 6,1 mois dans le bras Folfox contre 9,9 mois dans le bras lv5fu2 (HR 1,78 ;  $p = 0,024$ ). [GILL2016] (NP2)

Ces résultats discordants sont difficiles à interpréter et pourraient être dus à une sélection différente des patients et à un taux de traitement post-progression plus élevé dans l'étude pancreox dans le bras lv5fu2. Il est également à noter que les schémas sont différents selon les études avec une dose intensité de 5FU plus forte dans l'étude pancreox que dans l'étude Conko-3. À l'inverse, le schéma mfolfox-6 apparaît plus toxique avec un taux plus élevé de sortie d'étude pour effets indésirables.

#### 1.2 Place de l'irinotécan associé au 5FU en seconde ligne

Peu de données sont disponibles. Une étude de phase II portant sur 50 patients progressifs après traitement par gemcitabine montre un taux de contrôle de 36 % et une survie médiane de 5 mois. Une étude de phase II randomisée a comparé le schéma mfolfiri-3 (31 patients) au schéma mfolfox (30 patients). La médiane de survie globale était de 3,4 mois dans le bras mfolfox et 3,8 mois dans le bras mfolfiri. [ZANIBONI2012] (NP3).

#### 1.3 Place de l'irinotécan nanoliposomal associé au 5FU en seconde ligne

L'irinotécan nanoliposomal (Naliri) a été étudié en association au 5FU toutes les 2 semaines versus 5-FU-leucovorine (2 000 mg/m<sup>2</sup> de 5FU sur 24h toutes les semaines) dans une étude randomisée multicentrique de

phase III. 236 patients ont été inclus après progression sous gemcitabine seule ou en association, 30 % des patients étaient traités en troisième ligne. La survie globale médiane (objectif principal) était de 6,1 mois dans le bras Naliri-5FU contre 4,2 mois dans le bras 5FU (HR 0,67, p = 0,012). [WANGGILLAM2016] (NP1)

#### 1.4 Folfirinox en seconde ligne

La toxicité de cette association la rend peu propice à l'utilisation en seconde ligne chez des patients fragiles. Une étude rétrospective portant sur 27 patients trouvait une survie médiane encourageante à 8,5 mois [ASSAF2011] (NP4). Il n'existe cependant pas de données justifiant l'utilisation de ce schéma en seconde ligne hors essais cliniques.

#### 1.5 Autres traitements

Plusieurs autres chimiothérapies ont été évaluées dans des essais de phase II ou des études rétrospectives de faible niveau de preuve dont les taxanes seuls ou en association ([AJOUZ2014], [DAKIK2012], [ETTRICH2016], [KATOPODIS2011], [SAIF2010], [SHUKUYA2010] [SOARES2014] (NP3-4)), le S1 ([GE2014], [OHKAWA2015] (NP3)) ou certaines thérapies ciblées (vatalinib [DRAGOVICH2014] (NP 3), lapatinib [WU2015] (NP3)). Le niveau de preuve n'est pas suffisant pour recommander ces traitements en pratique clinique.

### 2. Quel choix de seconde ligne après progression sous folfirinox ?

Il n'existe que peu de données sur les traitements de seconde ligne après échec du folfirinox et le niveau de preuve reste faible (études rétrospectives ou de cohorte). La plupart des données disponibles portent sur l'administration d'un schéma à base de gemcitabine.

La gemcitabine en monothérapie a été évaluée dans 3 études rétrospectives comportant des patients progressifs ou intolérants au folfirinox ([GILBERT2017], [VIAUD2017], [SARABI2017]) (NP4). La médiane de survie globale en seconde ligne était de 2,5 à 3,7 mois avec un taux de réponse de 8 à 10 % suggérant un bénéfice modeste chez certains patients.

L'association gemzar-nab-paclitaxel a été évaluée dans une étude rétrospective monocentrique portant sur 25 patients avec une survie globale médiane de 5 mois en seconde ligne après traitement de première ligne comportant de la gemcitabine la plupart du temps et le schéma FOLFOXIRI chez 7 patients (avec un bénéfice clinique observé chez 3 de ces patients) [BERTOCCHI2015] (NP4). Elle a également été évaluée après échappement au folfirinox dans une étude de cohorte prospective menée en France par l'AGEO, 57 patients ont été inclus. La médiane de survie globale en seconde ligne était de 8,8 mois avec un contrôle de la maladie dans 57 % des cas. Ni le score ECOG-PS (en majorité < 2), ni la réponse à la première ligne ne semblaient influencer sur la survie en seconde ligne. [PORTAL2015] (NP3)

#### 12.4.2. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

En situation métastatique, un traitement de seconde ligne apporte un bénéfice modeste aux patients en état général conservé (ECOG 0-1). (NP1).

Il n'existe pas d'autres facteurs prédictifs que l'état général permettant d'identifier les patients pouvant bénéficier d'un traitement de seconde ligne. (NP3)

Après traitement de première ligne comportant de la gemcitabine, une chimiothérapie de seconde ligne par fluoropyrimidine avec irinotécan nanoliposomal ou oxaliplatine peut procurer un bénéfice. (NP2)

Après une première ligne selon le schéma folfirinox, une chimiothérapie à base de gemcitabine peut être envisagée.

Ces résultats reposent sur un nombre insuffisant d'études de bon niveau de preuve et l'inclusion des patients dans les essais thérapeutiques doit être favorisée.

### 12.4.3.RECOMMANDATIONS

L'utilisation d'un traitement de seconde ligne est recommandée chez les patients en bon état général (PS 0-1). Toutefois, son bénéfice n'a été démontré que chez des patients traités par gemcitabine en première ligne (Grade A).

Après progression sous gemcitabine :

- 1) une association de 5FU et oxaliplatine est recommandée aux patients en bon état général, (OMS 0-1) (Grade B). Le schéma OFF doit être préféré au schéma FOLFOX-6 (Grade C) ;
- 2) l'association 5FU-leucovorine-irinotécan liposomal peut être proposée chez les patients en bon état général (PS 0-1) (Grade A). L'irinotécan liposomal (Onivyde) n'est pas inscrit sur la liste en sus. L'accès à ce médicament dépend des établissements prenant en soins les patients ;
- 3) l'utilisation de folfiri en seconde ligne n'est pas recommandée car aucune donnée prospective n'est disponible (Grade C) ;
- 4) le folfirinox n'est pas recommandé en 2<sup>e</sup> ligne car aucune donnée prospective n'est disponible (Grade C).

Après progression sous folfirinox, l'utilisation d'un schéma de seconde ligne à base de gemcitabine peut être recommandée chez des patients en bon état général (PS 0-1) (Grade C).

Le dosage d'uracilmie (phénotypage de la DPD) est obligatoire avant toute chimiothérapie par 5fluoro-uracile.

## 12.5. Question 57 : Dans quelles circonstances un allègement thérapeutique est-il possible ?

### 12.5.1.SYNTHESE ET CONCLUSIONS DES DONNEES DE LA LITTERATURE

#### 1. Allègement thérapeutique après chimiothérapie d'induction par folfirinix

La neuropathie secondaire à l'utilisation de l'oxaliplatine est quasi-inéluçtable et rend souvent son arrêt obligatoire entre C8 et C10 (NP4) [GROTHEY2005]. Le 5FU +/- l'irinotecan peuvent ensuite être poursuivis jusqu'à progression. Dans l'étude ACCORD11, il était laissé au choix de l'investigateur de stopper le traitement après 12 cures de folfirinix ou de poursuivre jusqu'à progression. 11 cycles de folfirinix ont été reçus (médiane ; (1-47)) et la dose-intensité d'oxaliplatine a été égale à 78 % (vs 82 % pour le 5FU et 81 % pour l'irinotecan) (NP1) [CONROY2011]. Une équipe française a rapporté récemment son expérience d'allègement thérapeutique par 5FU seul ou capécitabine après 8 cures de folfirinix montrant la faisabilité de cette attitude thérapeutique (NP4) [REURE2016]. Par ailleurs, nous disposons depuis le congrès de l'ASCO 2018 des résultats de l'étude de phase II randomisée PRODIGE 35/PANOPTIMOX dont l'objectif était d'évaluer en première ligne métastatique, l'intérêt d'une chimiothérapie de maintenance par LV5FU2 après folfirinix vs une chimiothérapie séquentielle (FIRGEM : alternance de 2 mois de Folfiri3 et de 2 mois de gemcitabine) vs folfirinix jusqu'à progression. Les résultats suggèrent que la maintenance par LV5FU2 après 4 mois de chimiothérapie d'induction par folfirinix pourrait être une option (NP2) [DAHAN2018].

Chez les patients ayant une mutation germinale *BRCA1* ou *BRCA2* et n'ayant pas progressé sous chimiothérapie première ligne à base de sels de platine, un essai randomisé [GOLAN 2019] ayant inclus 154 patients, préalablement traités par FOLFIRINOX pour 84 % d'entre eux, a montré que l'olaparib (inhibiteur de PARP [polyadénosine diphosphate-ribose polymérase]), pris *per os* à la dose de 300 mgX2/j permettait une meilleure survie sans progression par rapport à un placebo (7,4 vs. 3,8 mois; HR=0,53 ; IC-95 %=0.35-0.82; P = 0.004), sans altération significative de la qualité de vie ou de la toxicité  $\geq$  grade 3.

#### 2. Allègement thérapeutique après chimiothérapie d'induction par gemcitabine-nab-paclitaxel

En ce qui concerne la combinaison nab-paclitaxel/gemcitabine, la question de l'allègement se pose moins car la neuropathie induite par le nab-paclitaxel est moins définitive que pour l'oxaliplatine (temps de récupération médian = 29 jours). Dans l'étude MPACT, le traitement était poursuivi jusqu'à progression tumorale. Le temps de traitement par nab-paclitaxel/gemcitabine a été de 3,9 mois (0,1- 21,9) et la dose-intensité de 81 % pour le nab-paclitaxel et de 75 % pour la gemcitabine (NP1) [VONHOFF2013].

#### 3. Quels facteurs permettent d'identifier les patients candidats à l'allègement thérapeutique ?

Les membres du groupe de travail proposent que les critères permettant d'opter pour un allègement thérapeutique puissent être : la normalisation du marqueur CA19-9, l'obtention d'une réponse tumorale significative, le caractère asymptomatique et le bon état général du patient.

### 12.5.2.RECOMMANDATIONS

#### Allègement thérapeutique après chimiothérapie d'induction par folfirinix

Une chimiothérapie de maintenance par 5FU en monothérapie (LV5FU2 ou capécitabine) est une option chez les patients ayant reçu 4 à 6 mois de folfirinix (Grade B).

#### Allègement thérapeutique après chimiothérapie d'induction par gemcitabine-nabpaclitaxel

Aucun allègement ne peut être recommandé en cas de chimiothérapie de première ligne par gemcitabine-nabpaclitaxel. En cas de toxicité limitante liée au nabpaclitaxel, la gemcitabine peut être poursuivie jusqu'à progression (avis d'experts).

#### Quels facteurs permettent d'identifier les patients candidats à l'allègement thérapeutique ?

L'obtention d'une réponse tumorale significative après le traitement d'induction, la diminution ou normalisation du marqueur CA19-9, le caractère asymptomatique de la maladie sont les facteurs à prendre en compte pour décider d'un allègement thérapeutique (avis d'experts).

Compte tenu de l'absence de preuve formelle sous-tendant l'allègement thérapeutique, la pause thérapeutique est une autre option envisageable après 6 mois de folfirinix (avis d'experts).

## 12.6. Question 58 : Y a-t-il des indications à la chirurgie et aux traitements ablatifs pour les récurrences locorégionales et les formes métastatiques ?

### 12.6.1.SYNTHESE ET CONCLUSIONS DES DONNEES DE LA LITTERATURE

#### Quels résultats oncologiques en cas de prise en charge chirurgicale des métastases d'adénocarcinome du cancer ?

Les résultats oncologiques de la prise en charge chirurgicale des métastases synchrones : métastases hépatiques, ganglionnaires N2 et péritonéales ont été traitées préalablement (voir Q42).

#### Métastases hépatiques métachrones

Les résultats oncologiques concernant la place de la chirurgie pour les métastases hépatiques métachrones d'adénocarcinome du pancréas ont été étudiés dans deux études rétrospectives récentes ((NP4) [HACKERT2016] [ZANINI2015]) et une revue systématique de la littérature ancienne (NP4) [MICHALSKI2008].

Dans l'étude de Hackert et coll., 128 patients ont eu une résection de leur tumeur primitive et de leurs métastases (synchrones = 82 %) en faible nombre (statut "oligométastatique") dont 85 métastases hépatiques et 43 ganglionnaires latéro-aortiques. La morbidité chirurgicale et la mortalité à J 30 étaient respectivement de 45 % et 2,9 %. La survie médiane globale était de 12,3 mois dans les 2 groupes (survie à 5 ans = 8,1 % après pancréatectomie+réssection de métastases hépatiques et 10,1 % après pancréatectomie+réssection de métastases ganglionnaires latéro-aortiques (NP4) [HACKERT2016]. Dans l'étude de Zanini et coll., seuls 4 patients présentaient des métastases hépatiques métachrones. Il semblait exister une différence significative, avec un meilleur pronostic comparativement aux métastases synchrones (11,4 mois vs 8,3 mois ;  $p < 0,05$ ) (NP4) [ZANINI2015].

Dans la revue systématique de Michalski et coll., le délai de récurrence (pour les métastases métachrones) est cité comme un critère pouvant orienter vers une prise en charge chirurgicale sans aucune précision supplémentaire. Les résultats oncologiques concernant la prise en charge des métastases hépatiques métachrones sont peu documentés et concernent un effectif limité de patients (NP4) [MICHALSKI2008].

La place du traitement néoadjuvant ou d'induction n'a été évaluée dans aucune des études.

#### Y a-t-il une place pour l'exérèse chirurgicale ou les traitements thermoablatifs des métastases hépatiques d'adénocarcinome du pancréas ?

Seule une étude rétrospective monocentrique a évalué l'intérêt de la destruction par radiofréquence (RF) des métastases hépatiques (NP4) [PARK2012]. Les critères de sélection étaient un diamètre tumoral  $\leq 3$  cm, un nombre de lésions hépatiques  $\leq 5$  et l'absence d'atteinte extra-hépatique. La majorité des patients analysés présentaient des métastases hépatiques métachrones ( $n = 26$  ; 76 %). Le délai médian entre la chirurgie d'exérèse pancréatique et le geste de RF était de 3 mois (0-36 mois). Le nombre de séances de RF réalisées était unique pour 16 patients et supérieur ou égal à 2 pour 16 patients.

Le délai médian de récurrence après traitement était de 2 mois (0 à 32 mois). Après traitement, la récurrence était extra-hépatique ou non-accessible à une nouvelle séance de RF dans 48 % des cas.

La survie médiane après traitement des métastases hépatiques était de 14 mois. Les taux de survie globale à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 55,7 %, 33,5 % et 23,5 %.

En analyse multivariée, 2 facteurs indépendants ont été identifiés comme étant associés à une meilleure survie : métastase unique de moins de 2 cm ( $p < 0,027$ ) et le degré de différenciation (bien ou moyennement différencié) ( $p < 0,016$ ).

#### Métastases pulmonaires métachrones

Seules quelques études de faibles effectifs ont évalué l'intérêt de l'exérèse chirurgicale ou de la radiothérapie stéréotaxique des métastases pulmonaires isolées métachrones ((NP4) [DOWNSCANNER2015] [ARNAOUTAKIS2011]). Respectivement, 8 et 9 patients ont été traités chirurgicalement dans les études de Downs Canner et coll. et Arnaoutakis et coll. La médiane de survie globale était respectivement de 51 et 67,5 mois, soit une survie significativement supérieure à celle des patients traités par chimiothérapie palliative (23 et 33,8 mois,  $p < 0,05$ ).

Il est important de noter que cette situation clinique est rare. Seuls 259 cas de métastases pulmonaires isolées, comme premier site de récurrences métastatiques ont été identifiés dans une revue systématique de 2017 (NP4)[LOVECEK2017], et seuls 66 patients ont été opérés. Le principal facteur en faveur d'une prise en charge chirurgicale dans ce contexte est l'intervalle libre sans maladie long en moyenne de 34 mois.

Dans une étude retrospective de comparaison de cohorte, Decoster et coll. ont mis en évidence une différence significative de survie globale et sans récurrence entre les patients traités pour métastase(s) isolée(s) pulmonaire(s) et hépatique(s). Le pronostic des patients avec métastases pulmonaires métachrones était identifié comme plus favorable (survie globale 20,8 vs 9,1 mois ( $p < 0,001$ ) ; survie sans progression 11 vs 3,5 mois ( $p < 0,01$ )) (NP4) [DECOSTER2016].

Bien que ces résultats soient intéressants, il est important de noter que cette situation clinique concerne 14 % des récurrences, qui surviennent dans un délai médian de 15 à 22 mois (NP3) [GROOT2018]. Dans ce contexte, en l'absence de traitement interventionnel, la médiane de survie globale après récurrence est de 15 mois (comparativement à 4,7 mois et 7,2 en cas de récurrence hépatique isolée ( $p < 0,001$ ) ou multiple ( $p < 0,001$ ) respectivement). Le pronostic plus favorable des récurrences pulmonaires isolées semble en faveur d'une prise en charge agressive interventionnelle.

### **Y a-t-il une place pour la chirurgie après traitement d'induction pour atteinte oligométastatique hépatique ?**

Seules deux études retrospectives ((NP4) [CRIPPA2016] [FRIGERIO2017]) ont évalué l'efficacité d'une chimiothérapie palliative, potentiellement d'induction à visée de downstaging tumoral, en situation de métastases hépatiques exclusives synchrones d'un adénocarcinome du pancréas. En cas de réponse complète ou majeure, une prise en charge chirurgicale était discutée.

Dans l'étude de Crippa et coll., menée entre janvier 2003 et décembre 2013, 127 patients présentant un adénocarcinome du pancréas avec métastases hépatiques exclusives ont été inclus. L'atteinte hépatique était unilobaire chez 28,5 % des patients. Seuls 10 % des patients présentaient une atteinte métastatique unique et 28,5 %, moins de 5 lésions. Les protocoles de chimiothérapie proposés aux patients étaient : gemcitabine seule ou en association (44 %) ; folfirinix (8 %) ; quadri-thérapie à base de cisplatine-gemcitabine et capecitabine-epirubicine (PEXG) ou capecitabine-docétaxel (PDXG) ou epirubicine-fluorouracil (PEFG) (48 %).

Une réponse radiologique objective était observée dans 44 % des cas (complète 7 %, partielle 37 %). Dans le sous-groupe des patients présentant une réponse complète ou partielle radiologique (44 %), les taux médians de CA19-9 au diagnostic et lors de la réévaluation étaient respectivement de 1 483 unités et 63 unités par millilitre. Sur l'ensemble de la cohorte, 31,5 % des patients présentaient une réponse biologique majeure.

Une exérèse chirurgicale était envisagée après réévaluation complète clinique, biologique, radiologique si : 1) la tumeur primitive était considérée comme résécable ou borderline ; 2) une réponse biochimique majeure était observée (diminution du taux de CA19-9  $> 90$  %) ; 3) une réponse radiologique complète ou majeure (lésion hépatique unique résiduelle) était observée. Une exérèse chirurgicale a été réalisée pour 11 patients (8,5 %). Le délai médian entre le diagnostic et l'exérèse chirurgicale était de 12 mois (6 à 20 mois). Le taux de complications globales était de 27 %, sans mortalité postopératoire. Le taux d'envahissement ganglionnaire était de 45,5 %, le taux de réséction R0 était de 82 %. La médiane de survie globale était de 11 mois pour l'ensemble de la cohorte. Le taux de survie globale à 1 an et à 3 ans était de 47 % et 10 % respectivement. Les facteurs prédictifs de survie globale étaient la réalisation d'une tri- ou quadri-chimiothérapie (HR : 0,512), l'accessibilité à une chirurgie d'exérèse (HR : 0,360), l'existence de plus de 5 métastases au diagnostic (HR : 3,515) et une diminution du taux de CA19-9 inférieure à 50 % (HR : 2,708). La médiane de survie globale était significativement plus longue pour les 11 patients traités par chirurgie d'exérèse comparativement à l'ensemble de la cohorte (médiane de survie globale 39 versus 11 mois,  $p < 0,0001$ ), mais également comparativement aux 45 patients ayant présenté une réponse partielle après traitement par chimiothérapie mais non opérés secondairement (médiane de survie globale 39 versus 12 mois,  $p < 0,0001$ ).

Dans l'étude de Frigerio et coll., menée entre 2007 et 2015, sur une cohorte retrospective multicentrique de 535 patients présentant un adénocarcinome du pancréas avec métastases hépatiques exclusives, 24 patients présentant une réponse complète (4,5 %) ont été opérés, avec exérèse de la lésion primitive seule (sans geste hépatique associé). Les protocoles de chimiothérapie les plus fréquemment utilisés proposés aux patients étaient une association gemcitabine/nab-paclitaxel (13 %) et folfirinix (66 %). Le délai médian entre le diagnostic et l'exploration chirurgicale était de 10 mois (6-32 mois). Le taux médian de CA19-9 au diagnostic et lors du bilan de réévaluation était respectivement de 596 et 18 U/mL ( $p < 0,001$ ).

Les critères autorisant la résection pancréatique secondaire étaient une réponse complète radiologique avec disparition des métastases hépatiques (TDM thoraco-abdomino-pelvienne, échographie hépatique de contraste et IRM avec séquence de diffusion) et une réponse biologique majeure (normalisation ou une réduction significative du taux de CA19-9).

Les gestes réalisés étaient une duodéno-pancréatectomie céphalique pour 14 patients et une pancréatectomie gauche pour 10 d'entre eux. Le taux de complications globales était de 62 %. Le suivi médian était de 31 mois (10-98 mois). Les médianes de survie sans récurrence étaient respectivement de 27 et 13 mois, à partir du diagnostic (17 à 37 mois) et à partir de la chirurgie (10 à 16 mois). La survie globale à compter du diagnostic était de 56 mois.

Ces deux séries ont pour point commun une « sélection » importante par la chimiothérapie préopératoire dont les modalités étaient disparates (avec dans la série de Frigerio la disparition ou stérilisation des métastases hépatiques exigée pour procéder à une pancréatectomie, et, à distance, un taux très élevé de récurrence intra-hépatique : 64 % (7/11) dans la série de Malleo et 63 % (15/24) dans la série de Frigerio).

### **Y a-t-il une place pour les traitements locorégionaux (chirurgie, radiochimiothérapie, radiothérapie stéréotaxique) des récurrences locorégionales isolées après chirurgie pancréatique pour adénocarcinome du pancréas ?**

Une revue systématique de la littérature regroupant les études évaluant l'intérêt des traitements locorégionaux en cas de récurrence locale d'adénocarcinome du pancréas après chirurgie d'exérèse à visée curative a été publiée en 2017 (NP3) [GROOT2017]. Les traitements évalués étaient la chirurgie, la radiothérapie conventionnelle et la radiothérapie stéréotaxique. Seules les études évaluant au moins l'un des critères suivants ont été incluses dans la revue systématique : morbidité, mortalité, survie. 18 études publiées avant septembre 2016 ont été sélectionnées, regroupant 313 patients.

Les critères de jugement étaient la morbidité (à 30 j), la mortalité, la survie, la durée de survie sans récurrence et le délai avant récurrence locale.

La place de la chirurgie a été évaluée dans 8 études incluant un total de 100 patients opérés d'une récurrence locorégionale. Ces 100 patients correspondent à un groupe très sélectionné de 2 % de récurrences locorégionales parmi 6 069 patients opérés d'un adénocarcinome du pancréas. L'utilisation d'un traitement néoadjuvant a été proposée dans une seule étude. La résection était R0 dans 69 % des cas. Trois études ont comparé cette prise en charge chirurgicale de la récurrence à un groupe contrôle non chirurgical. Les médianes de survie globale dans le groupe chirurgie étaient significativement supérieures après chirurgie de la récurrence (8 à 12 mois vs 25 à 26 mois ; p variable entre 0,01 et 0,005).

La place de la radiochimiothérapie conventionnelle dans le traitement des récurrences locorégionales a été évaluée dans 8 études. Les doses médianes d'irradiation étaient de 45 à 60 Gy fractionnées en 15 à 30 séances. La chimiothérapie majoritairement utilisée en association à la radiothérapie était la gemcitabine dans 65 % des cas. Les médianes de survie globale après traitement étaient de 10 à 19 mois.

Concernant la radiothérapie stéréotaxique, 4 études ont évalué son intérêt dans le traitement des récurrences locorégionales. Dans 3 études, l'ensemble des patients avaient préalablement été irradiés en association avec la chirurgie d'exérèse. Parmi ces 4 études, l'antécédent de radiothérapie était un critère d'exclusion dans une étude. Seul 1 cas de toxicité de grades > 3 a été rapporté (2 %). L'efficacité en termes de contrôle de la douleur était rapportée dans l'ensemble des 4 études. La survie globale après traitement de la récurrence était de 9 à 16 mois.

Quinze études sur 18 ont évalué le délai médian de récurrence (DFI, disease free interval). Le délai médian de récurrence était de 25 à 51 mois dans le groupe chirurgie, 10 à 83 mois dans le groupe radio-chimiothérapie et 13 à 24 mois dans le groupe radiothérapie stéréotaxique. L'impact du délai médian de récurrence sur la survie après traitement était évalué dans 5 études. Des seuils de 11 à 20 mois étaient retenus comme impactant significativement la survie.

### 12.6.2.RECOMMANDATIONS

La prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques métachrones d'adénocarcinome du pancréas ne peut faire l'objet de recommandations du fait des données limitées disponibles.

La destruction par radiofréquence et par voie percutanée peut être proposée comme un traitement combiné à la chimiothérapie palliative pour des patients sélectionnés présentant une atteinte métastatique exclusivement hépatique, unique, et de taille < 2 cm (avis d'experts).

Une prise en charge chirurgicale peut être proposée en cas de métastases isolées pulmonaires métachrones (Grade C).

En cas de réponse biologique majeure et de réponse radiologique complète bien documentée, l'indication d'une prise en charge de la tumeur primitive et/ou des métastases hépatiques résiduelles peut être proposée au cas par cas (avis d'experts).

En cas de récurrence locorégionale prouvée comme unique, les traitements locaux sont à discuter. L'évaluation de l'histoire de la maladie tumorale doit être prise en compte dans la décision thérapeutique (évaluation de la réponse, délai médian de récurrence par rapport à la chirurgie initiale, traitement par chimiothérapie d'induction) (Grade C).

## 12.7. Question 59 : Quels doivent être les soins proposés à un patient à la phase palliative et, en particulier, pour optimiser la chimiothérapie palliative ?

### 12.7.1.SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

#### 1. Soins de support –soins palliatifs cancers du pancréas avancés

La plupart des auteurs recommandent un dépistage et une évaluation précoce et systématique des symptômes dès le diagnostic, et, en particulier, dans les cancers avancés ([ALDRIDGE2013]- [TORGERSON2013]) (NP4). Olson et coll., dans le suivi de cohorte de 208 patients de stade IV sur 510 cancers du pancréas étudiés, n'ont pas observé de corrélation entre précocité, sévérité des différents symptômes avant le diagnostic de cancer (amaigrissement, révélation d'un diabète, fatigue et tristesse-dépression) et stade de la maladie [OLSON2016] (NP2). Dans les cancers avancés, le contrôle des symptômes doit être au premier rang des objectifs [SAIF2011] (NP4). Par ailleurs, il est important en recherche clinique, que les résultats des traitements et interventions soient évalués par les patients, ou mieux, en évaluation croisée (évaluation clinique par les praticiens et évaluation en qualité de vie par les patients). ([FASANELLA2007] [SAIF2011] [CRIPPA2008]) (NP4).

Le recours aux soins de support/soins palliatifs est « ...une approche qui améliore la qualité de vie des patients, des proches confrontés à la maladie grave, par la prévention et le soulagement de la souffrance, l'identification précoce et l'évaluation complète de la douleur et des souffrances physiques, psychiques et spirituelles... » [WHO2002].

Plusieurs études l'ayant démontré dans d'autres pathologies comme les cancers pulmonaires par exemple ([TEMEL2010] [SMITH2011] (NP1)), certains auteurs se sont attachés à démontrer que la précocité de la prise en charge des cancers du pancréas en soins de support pourrait avoir un impact sur la survie ([BRAUN2013] (NP3), [essai clinique en cours : EPIC. NCT02853474]. La sensibilisation et l'information des soignants [CHVETZOFF2011] (NP4)) et des acteurs du premier recours ([CAPODANO2015] (NP4)) sont particulièrement importantes pour une prise en charge précoce des symptômes directement imputables à la maladie ; on observe que les patients avec des cancers avancés sont plus souvent référés aux équipes de soins palliatifs que ceux dont la tumeur est résécable [BEESLEY2016] (NP2). L'intérêt d'une prise en charge précoce ([BEESLEY2016] (NP2)) et multidisciplinaire par une organisation des soins de support intégrée à la prise en charge cancérologique, est aujourd'hui un concept largement admis ([FERRIS2009] [BRUERA2010]) (NP3). Le suivi en lien avec une équipe spécialisée (soins palliatifs-soins de support) permet d'apporter une réponse adaptée à la situation du patient [JANG2015] (NP3).

#### 2. Les soins de support-chimiothérapie palliative : la combinaison gagnante

L'interrelation entre chimiothérapie et contrôle des symptômes par les soins de support est double :

- Les symptômes telles que la douleur, la dépression, la perte de poids et la détérioration de l'état nutritionnel-pondéral des patients participent à l'altération de leur état général et augmentent la morbi-mortalité. Ils peuvent donc compromettre le recours à la chimiothérapie palliative. Leur amélioration par les soins de support peut donc favoriser l'adhésion à la chimiothérapie.
- La chimiothérapie palliative a elle-même pour but principal l'amélioration ou le maintien de la qualité de vie par son action anti-tumorale. Son intérêt est reconnu, son efficacité variable en fonction des protocoles utilisés (folfirinix, gemcitabine, gemcitabine+nab-paclitaxel) ([TORGERSON2013] [RENI2014] (NP2)) mais encore mal documentés dans les cancers avancés. Elle semble particulièrement efficace contre des symptômes invalidants comme la douleur et la dépression. L'augmentation de la réponse tumorale par les protocoles « modernes » folfirinix et gemcitabine-nabpaclitaxel entraîne une amélioration de la qualité de vie par rapport à la gemcitabine seule ([GOURGOUBOURGADE2013] [RENI2014]) (NP2).

Références	Type de chimiothérapie	Design de l'étude	Résultats
[GOURGOUBOURGADE2013]	folfirinix vs gemcitabine	E. randomisé contrôlé	Amélioration de la survie sans différence notable en matière de QDV et toxicité sauf pour diarrhée (supérieure dans folfirinix)
[RENI2014]	nabpaclitaxel + Gem Vs Gem seule	E. randomisé contrôlé	Q-TWIST (progression ; survie globale et toxicités) en faveur de la combinaison
[GILABERT2017]	gemcitabine en L2 après	Étude rétrospective observationnelle	Option possible en seconde ligne

### 3. Quels traitements pour les symptômes et syndromes les plus invalidants ?

#### 1. La gestion de la douleur

C'est le symptôme le plus fréquent : il est présent dès le diagnostic chez 75 à 80 % des patients ([FAZAL2007] (NP4)), en particulier dans les stades avancés [FASANELLA2007] (NP3). C'est souvent le symptôme le plus invalidant et le plus difficilement contrôlé ; les mécanismes à l'œuvre sont complexes et intriqués (compression tumorale, dilatation et/ou hypertension canalaire, stase..) [EYIGOR2010] (NP2). Les douleurs sont le plus souvent abdominales ou dorsales (solaire ou épigastrique ou haut de l'abdomen avec irradiation dorsale) d'intensité variable, décrites comme diffuses à transfixiantes parfois aggravées après la prise de repas [FASANELLA2007] (NP3). La douleur est aussi incriminée comme l'un des facteurs en cause ou d'aggravation de la dépression des patients. Le contrôle de ce symptôme est donc d'importance majeure. L'utilisation des antalgiques en première intention selon les 3 paliers de l'OMS est la règle, les composantes à la fois nociceptive et neurologique relèvent d'une combinaison de traitement opioïdes et neuroleptiques [CRUCIANI2008] (NP2).

Les antalgiques, en particulier les morphiniques, peuvent générer des effets indésirables importants (nausées, vomissements, constipation...) ([DOBOSZ2016] (NP2)) et être en échec dans environ 20 % des cas, les douleurs ne répondant pas toujours ou échappant dans un second temps à ces traitements symptomatiques [ERDEK2013] (NP2).

Une prise en soins multidisciplinaires (médecins de la douleur et des soins palliatifs, radiologues interventionnels, radiothérapeutes...) est alors souvent nécessaire pour discuter des alternatives en fonction de l'étiologie de la douleur et de l'état général du patient. L'utilisation de techniques interventionnelles à type de drainage (chirurgical ou endoscopique), blocage nerveux ou neurolyse du plexus coeliaque ([ARCIDIACONO2011] [CRUCIANI2008] [DOBOSZ2016] (NP2)) peut permettre de diminuer la dose d'opioïdes et leurs effets indésirables (constipation) (cf. Q31). La neurolyse est une technique réalisable par voie endoscopique ou par radiologie interventionnelle. Son effet est limité dans le temps (2 à 3 mois) et l'intérêt de sa répétition est peu documenté [ERDEK2013] (NP2). Son effet indésirable principal est celui d'entraîner une diarrhée motrice très invalidante.

L'étude d'Eyigor et coll. suggère que le choix de la technique interventionnelle utilisée pour le contrôle de la douleur peut être guidé par la localisation : blocage sympathique pour les cancers de la tête et analgésie spinale pour les cancers du corps et de la queue du pancréas [EYIGOR2010] (NP3). Mais une autre étude avec des effectifs suffisants dans chaque bras et une analyse de qualité de vie des patients est nécessaire pour fiabiliser ce résultat. Dobosz et coll. ont proposé de mettre en place plus précocement l'une des techniques interventionnelles (la splanchnicectomie par thoracoscopie) sans attendre l'échec des thérapeutiques conventionnelles, d'autres études sont nécessaires pour le confirmer. ([DOBOSZ2016] (NP4), [DOBOSZ2016A] (NP2)).

## 2. La prise en soins de la dépression

La détresse psychologique, l'anxiété, la dépression sont fréquentes (de 33 à 70 % des patients selon les auteurs) [TORGERSON2013] (NP4). Clark retrouve même un état de dépression profond plus important chez les patients atteints de cancer du pancréas en comparaison avec d'autres cancers, (28,8 vs 18,5) et en particulier chez les hommes (34 vs 22,6 chez les femmes) [CLARK2010] (NP2).

Le soulagement de la douleur et d'autres symptômes particulièrement invalidants peuvent avoir un impact sur l'amélioration de l'état émotionnel. Bien que peu d'études explorent ces questions dans le CP, le dépistage précoce et le suivi par les échelles de dépistage du « mal-être » (échelle de distress) sont recommandés du fait de la prévalence de la morbidité associée (risque de suicide 11 fois supérieur à la population générale).

Un traitement antidépresseur, une psychothérapie adaptée, ou les 2, doivent pouvoir être proposés [TORGERSON2013] (NP4).

## 3. La gestion des symptômes digestifs et du syndrome anorexie-cachexie

La cachexie est aujourd'hui reconnue comme un syndrome multifactoriel complexe ; ce n'est pas seulement une perte pondérale, fut-elle importante. Elle se caractérise par une perte de poids avec fonte de la masse musculaire (avec ou sans perte de tissu adipeux). Les troubles métaboliques induits par la maladie, la chimiothérapie et la diminution des apports alimentaires jouent un rôle important. La survenue d'une cachexie est un facteur pronostique de gravité dans l'ensemble des cancers. Bien que la définition<sup>25</sup> et la classification consensuelle de la cachexie datent de 2011 ([FEARON2011] (NP2)), les données pour les cancers du pancréas restent faibles ; le peu d'études disponibles montre que les pertes de poids et de masse musculaire sont des facteurs de risque indépendants de mortalité ([BACHMANN2008], [PENG2012A] [BUETTNER2016]) (NP2). Par ailleurs, la difficulté à évaluer et à surveiller correctement une cachexie et le manque d'efficacité de la prise en charge lorsque la cachexie est constituée (processus irréversible), doivent inciter à dépister et traiter les patients à un stade de pré-cachexie (perte de poids modérée < 5 % et anorexie). La prise en charge du syndrome anorexie-cachexie doit faire l'objet d'une concertation entre oncologues, nutritionnistes et médecins des soins de supports pour apporter une réponse adaptée au patient avec des conseils nutritionnels, en activité physique adaptée, et les traitements médicamenteux.

L'occlusion digestive, par une sténose duodénale (26 % des patients) (cf. Q30) ou une carcinose péritonéale, doit être traitée de façon optimale afin de diminuer les vomissements, rétablir si possible l'alimentation entérale afin de ne pas majorer la perte de poids. (NP2) [DAVIDSON2004]

En cas de sténose duodénale, le traitement peut reposer sur la mise en place d'un stent duodénal auto-expansible mieux supporté que la gastrostomie. La chirurgie palliative (dérivation digestive) est rarement proposée. En cas d'occlusion sur carcinose, un traitement symptomatique à type d'anticholinergiques (scopolamine ; glycopyrrolate), d'analogues synthétiques de la somatostatine : octreotide ([CRUCIANI2008] (NP2)) ou lanreotide ([MARIANI2012] (NP2)) et/ou de corticoïdes peuvent être proposés.

## 4. Maladie thromboembolique veineuse

Le cancer du pancréas est classé dans les tumeurs à haut risque de thrombose [HORSTED2012] (NP2). Sa survenue est précoce et peut être aggravée par les chimiothérapies. Elle doit être recherchée et traitée.

La thromboprophylaxie par HBPM doit être d'indication large. L'essai de phase III CONKO-4 ayant inclus 312 patients a montré que l'énoxaparine réduisait de façon significative dès le troisième mois la probabilité d'événements thromboemboliques chez des patients ayant un cancer avancé ou récidivé (6 % versus 15 % dans le bras observation ; HR, 0,40 ; 95 % CI, 0,19 à 0,83 ; P = 0,01) sans augmenter le risque de complications hémorragiques ni modifier les possibilités de traitement oncologique ou la survie. [PELZER2015] (NP1)

## 5. Obstruction biliaire tumorale/ictère (cf.aussi Q. 29)

Ils sont présents le plus souvent dans les cancers de la tête du pancréas. Le traitement chirurgical à visée curatrice doit être discuté (tumeur résécable). Lorsqu'il n'est pas possible, le traitement palliatif consiste en la mise en place d'une prothèse si possible métallique et par voie endoscopique, sauf si l'ictère est lié à un envahissement hépatique ou pédiculaire majeur. ([INAMDAR2016] [MOOLE2017]) (NP3).

---

<sup>25</sup> La cachexie cancéreuse est définie comme un syndrome multifactoriel caractérisé par une perte continue de la masse musculaire squelettique (avec ou sans perte de masse grasse) qui ne peut être complètement inversée par le soutien nutritionnel conventionnel et conduit à une altération fonctionnelle progressive. La physiopathologie est caractérisée par un équilibre protéique et énergétique négatif entraîné par une combinaison variable d'apport alimentaire réduit et de métabolisme anormal.

Dans tous les cas, le prurit (démangeaisons liées à l'ictère) qui a un impact sur la qualité de vie doit être traité : prévention des lésions de grattage (ongles courts, bains tièdes ou frais, poches de glace, vêtements et draps en coton...), traitements topiques locaux dont l'efficacité est immédiate mais de courte durée (solutions émoullissantes et préparations à base de phénol 0,5 à 2 %, menthol 1 %, lidocaïne, anti-inflammatoires locaux...). Leur stockage dans le réfrigérateur peut augmenter leur effet apaisant. Les traitements généraux (antihistaminiques, antagonistes des opioïdes comme le naloxone, agonistes de la sérotonine –andosetron, granisetron, antidépresseurs type mirtazapine ou paroxétine...) doivent être discutés au cas par cas en fonction de l'effet souhaité et dès leurs effets secondaires propres. ([BASSARI2015] [SECCARECCIA2011]) (NP2).

### 12.7.2.CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Même si la littérature dans ce domaine reste modeste, les auteurs s'accordent tous sur l'importance de l'évaluation des besoins et la mise en œuvre précoce des soins de supports ; ils permettent de traiter certains symptômes très invalidants (douleur, ictère-prurit, dépression...) qui ont un fort impact sur la qualité de vie et prévenir des situations graves comme la maladie thromboembolique, la cachexie qui ont impact sur la survie.

La plupart recommandent aussi une recherche clinique plus poussée pour valider certains résultats ou établir de meilleures propositions de contrôle des symptômes afin de permettre que les traitements spécialisés puissent être réalisés dans de meilleures conditions.

### 12.7.3.RECOMMANDATIONS

Il est recommandé de rechercher, d'évaluer et de traiter précocement les principaux symptômes invalidants que sont la douleur, la dépression et la détérioration de l'état nutritionnel (Grade C).

Il est recommandé de recourir à une évaluation itérative et impliquant le patient et son entourage, à la sensibilisation de l'ensemble des professionnels intervenant dans le parcours, à leur intégration à la construction multidisciplinaire du projet de soins ainsi qu'à un suivi par une équipe spécialisée en soins de support-soins palliatifs permettant d'apporter une réponse adaptée à la situation du patient (avis d'experts).

Il est recommandé de traiter précocement les symptômes invalidants pour améliorer l'adhésion et la tolérance à la chimiothérapie palliative (avis d'experts).

Il est recommandé d'utiliser les chimiothérapies de type folfirinox, gemcitabine ou gemcitabine-nabpaclitaxel qui ont montré leur efficacité dans l'amélioration des symptômes tels que douleurs et dépression (Grade A).

La combinaison soins de support et chimiothérapie palliative doit toujours être discutée pour apporter et maintenir une meilleure qualité de vie au patient (avis d'experts).

Il est recommandé de traiter précocement et activement, selon les recommandations OMS, la douleur, qui est fréquente et a un fort impact sur la qualité de vie du patient (Grade B).

Lorsque ces traitements sont peu efficaces et/ou générateurs d'effets indésirables importants, il est recommandé de discuter en réunion pluridisciplinaire de techniques interventionnelles ayant montré leur efficacité pour diminuer les doses d'antalgiques et améliorer l'état général du patient (Grade C).

Le dépistage précoce et la prise en soins de la dépression sont recommandés (Grade C).

Il est recommandé de traiter de façon précoce et multidisciplinaire l'anorexie, la dénutrition et la cachexie (Grade B).

Dans les cancers avancés ou récidivés, une prévention par HBPM est recommandée (Grade B).

Il est recommandé de traiter l'ictère par obstruction biliaire, car ce traitement fait partie des soins de support et ses modalités doivent être déterminées en RCP (avis d'experts).

Le traitement du prurit et la prévention des lésions cutanées de grattage, ses corollaires doivent faire l'objet de conseils et de traitements à discuter au cas par cas (Grade B).

## 12.8. Références bibliographiques

### Références question 55 :

[BURRIS1997] Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2403–13.

[CONROY2011] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817–25.

[DAHAN2018] Dahan L, Phelip JM, Le Malicot K, Williet N, Desrame J, Volet J, et al. FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). *J Clin Oncol* 2018 36:15\_suppl, 4000–4000.

[DUCREUX2015] Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v56-68.

[GOLDSTEIN2015] Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(2).

[GOURGOUBOURGADE2013] Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevis C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(1):23–9.

[KINDLER2010] Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Schrag D, Hurwitz H, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol.* 2010;28(22):3617–22.

[MOORE2007] Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):1960–6.

[PELZER2015] Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, et al. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(18):2028–34.

[SINGHAL2014] Singhal M, Kapoor A, Bagri P, Narayan S, Singh D, Nirban R, et al. 617PD A PHASE III TRIAL COMPARING FOLFIRINOX VERSUS GEMCITABINE FOR

METASTATIC PANCREATIC CANCER. *Ann Oncol.* 2014;25(suppl\_4):iv210-iv211. vol. 25. 2014.

[VOGEL2015] Vogel A, Kullmann F, Kunzmann V, Al-Batran S-E, Oettle H, Plentz R, et al. Patients with Advanced Pancreatic Cancer and Hyperbilirubinaemia: Review and German Expert Opinion on Treatment with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine [published erratum appears in *Oncol Res Treat.* 2015;38(12):691]. *Oncol Res Treat.* 2015;38(11):596–603.

[VONHOFF2013] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1691–703.

### Références question 56 :

[AJOUZ2014] Ajouz H, Mukherji D, Haydar A, Yakan AS, Saleh A, Elias E, et al. Modified GTX as second-line therapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Cancer.* 2014;45(1):109-12.

[ASSAF2011] Assaf E, Verlinde-Carvalho M, Delbaldo C, Grenier J, Sellam Z, Pouessel D, et al. 5-fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) as second-line chemotherapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncology.* 2011;80(5-6):301-6.

[BAYOGLU2014] Bayoglu IV, Varol U, Yildiz I, Muslu U, Alacacioglu A, Kucukzeybek Y, et al. Second-line capecitabine and oxaliplatin combination for gemcitabine-resistant advanced pancreatic cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(17):7119-23.

[BERK2012] Berk V, Ozdemir N, Ozkan M, Aksoy S, Turan N, Inal A, et al. XELOX vs. FOLFOX4 as second line chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(120):2635-9.

[BERTOCCHI2015] Bertocchi P, Abeni C, Meriggi F, Rota L, Rizzi A, Di Biasi B, et al. Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel as Second-Line and Beyond Treatment for Metastatic Pancreatic Cancer: a Single Institution Retrospective Analysis. *Rev Recent Clin Trials.* 2015;10(2):142-5.

[CHIOREAN2016] Chiorean EG, Von Hoff DD, Taberero J, El-Maraghi R, Ma WW, Reni M, et al. Second-line therapy after nab-paclitaxel plus gemcitabine or after gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer [published erratum appears in *Br J Cancer.* 2016 Oct 25;115(9):e13]. *Br J Cancer.* 2016;115(2):188-94.

[CIULEANU2009] Ciuleanu TE, Pavlovsky AV, Bodoky G, Garin AM, Langmuir VK, Kroll S, et al. A randomised Phase III trial of glufosfamide compared with best supportive care in metastatic pancreatic adenocarcinoma previously treated with gemcitabine. *Eur J Cancer.* 2009;45(9):1589-96.

[CONROY2011] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817–25

- [DAKIK2012] Dakik HK, Moskovic DJ, Carlson PJ, Tamm EP, Qiao W, Wolff RA, et al. The use of GTX as second-line and later chemotherapy for metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69(2):425-30.
- [DRAGOVICH2014] Dragovich T, Laheru D, Dayyani F, Bolejack V, Smith L, Seng J, et al. Phase II trial of vatalanib in patients with advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma after first-line gemcitabine therapy (PCRT O4-001). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;74(2):379-87.
- [ELHADAAD2013] El-Hadaad HA, Wahba HA. Oxaliplatin plus 5-fluorouracil and folinic acid (OFF) in gemcitabine-pretreated advanced pancreatic cancer: a phase II study. *J Gastrointest Cancer.* 2013;44(3):313-7.
- [ETTRICH2016] Etrich TJ, Perkhof L, von Wichert G, Gress TM, Michl P, Hebart HF, et al. DocOx (AIO-PK0106): a phase II trial of docetaxel and oxaliplatin as a second line systemic therapy in patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Cancer.* 2016;16:21.
- [GE2014] Ge F, Xu N, Bai Y, Ba Y, Zhang Y, Li F, et al. S-1 as monotherapy or in combination with leucovorin as second-line treatment in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: a randomized, open-label, multicenter, phase II study. *Oncologist.* 2014;19(11):1133-4.
- [GEBBIA2007] Gebbia V, Maiello E, Giuliani F, Borsellino N, Caruso M, Di Maggio G, et al. Second-line chemotherapy in advanced pancreatic carcinoma: a multicenter survey of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale on the activity and safety of the FOLFOX4 regimen in clinical practice. *Ann Oncol.* 2007;18 Suppl 6:vi124-7.
- [GILBERT2017] Gilbert M, Chanez B, Rho YS, Giovanini M, Turrini O, Batist G, et al. Evaluation of gemcitabine efficacy after the FOLFIRINOX regimen in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(16):e6544.
- [GILL2016] Gill S, Ko YJ, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar M, et al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of 5-Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2016;34(32):3914-3920.
- [KATOPODIS2011] Katopodis O, Polyzos A, Kentepozidis N, Giassas S, Rovithi M, Bozionelou V, et al. Second-line chemotherapy with capecitabine (Xeloda) and docetaxel (Taxotere) in previously treated, unresectable adenocarcinoma of pancreas: the final results of a phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67(2):361-8.
- [KIM2012] Kim ST, Choi YJ, Park KH, Oh SC, Seo JH, Shin SW, et al. A prognostic model to identify patients with advanced pancreas adenocarcinoma who could benefit from second-line chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24(2):105-11.
- [MANCUSO2010] Mancuso A, Sacchetta S, Saletti PC, Tronconi C, Milesi L, Garassino M, et al. Clinical and molecular determinants of survival in pancreatic cancer patients treated with second-line chemotherapy: results of an Italian/Swiss multicenter survey. *Anticancer Res.* 2010;30(10):4289-95.
- [NAGRIAL2015] Nagrial AM, Chin VT, Sjoquist KM, Pajic M, Horvath LG, Biankin AV, et al. Second-line treatment in inoperable pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and synthesis of all clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;96(3):483-97.
- [NOVARINO2009] Novarino A, Satolli MA, Chiappino I, Giacobino A, Bellone G, Rahimi F, et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin as second-line treatment for advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol.* 2009;32(1):44-8.
- [OETTLE2014] Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwane I, Seraphin J, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(23):2423-9.
- [OHKAWA2015] Ohkawa S, Okusaka T, Isayama H, Fukutomi A, Yamaguchi K, Ikeda M, et al. Randomised phase II trial of S-1 plus oxaliplatin vs S-1 in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2015;112(9):1428-34.
- [PELZER2009] Pelzer U, Stieler J, Roll L, Hilbig A, Dörken B, Riess H, et al. Second-line therapy in refractory pancreatic cancer. results of a phase II study. *Onkologie.* 2009;32(3):99-102.
- [PELZER2011] Pelzer U, Schwane I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dörken B, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer.* 2011;47(11):1676-81.
- [PORTAL2015] Portal A, Pernot S, Tougeron D, Arbaud C, Bidault AT, de la Fouchardière C, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinox failure: an AGEO prospective multicentre cohort. *Br J Cancer.* 2015;113(7):989-95.
- [RENI2008A] Reni M, Berardi R, Mambrini A, Pasetto L, Cereda S, Ferrari VD, et al. A multi-centre retrospective review of second-line therapy in advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;62(4):673-8.
- [SAIF2010] Saif MW, Syrigos K, Penney R, Kaley K. Docetaxel second-line therapy in patients with advanced pancreatic cancer: a retrospective study. *Anticancer Res.* 2010;30(7):2905-9.
- [SARABI2017] Sarabi M, Mais L, Oussaid N, Desseigne F, Guibert P, De La Fouchardiere C. Use of gemcitabine as a second-line treatment following chemotherapy with folfirinox for metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncol Lett.* 2017;13(6):4917-4924.

[SHUKUYA2010] Shukuya T, Yasui H, Boku N, Onozawa Y, Fukutomi A, Yamazaki K, et al. Weekly Paclitaxel after failure of gemcitabine in pancreatic cancer patients with malignant ascites: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(12):1135-8.

[SINN2016] Sinn M, Dälken L, Striefler JK, Bischoff S, Schweitzer N, Pelzer U, et al. Second-Line Treatment in Pancreatic Cancer Patients: Who Profits? Results From the CONKO Study Group. *Pancreas*. 2016;45(4):601-5.

[SOARES2014] Soares HP, Bayraktar S, Blaya M, Lopes G, Merchan J, Macintyre J, et al. A phase II study of capecitabine plus docetaxel in gemcitabine-pretreated metastatic pancreatic cancer patients: CapTere. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(4):839-45.

[VIAUD2017] Viaud J, Brac C, Artru P, Le Pabic E, Leconte B, Bodère A, et al. Gemcitabine as second-line chemotherapy after FOLFIRINOX failure in advanced pancreatic adenocarcinoma: A retrospective study. *Dig Liver Dis*. 2017;49(6):692-696.

[WANGGILLAM2016] Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, et al. NAPOLI-1 Study Group. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10018):545-57.

[WU2015] Wu Z, Gabrielson A, Hwang JJ, Pishvaian MJ, Weiner LM, Zhuang T, et al. Phase II study of lapatinib and capecitabine in second-line treatment for metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76(6):1309-14.

[ZANIBONI2012] Zaniboni A1, Aitini E, Barni S, Ferrari D, Cascinu S, Catalano V, et al. FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a GISCAD multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(6):1641-5.

#### Références question 57 :

[CONROY2011] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817-25.

[DAHAN2018] Dahan L, Phelip JM, Le Malicot K, Williet N, Desrame J, Volet J, et al. FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). *J Clin Oncol* 2018 36:15\_suppl, 4000-4000. \$

[GOLAN2019] Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, Park JO, Hochhauser D, Arnold D, Oh DY, Reinacher-Schick A, Tortora G, Algül H, O'Reilly EM, McGuinness D, Cui KY, Schlienger K, Locker GY, Kindler HL. Maintenance Olaparib for Germline *BRCA*-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jun 2. doi: 10.1056/NEJMoa1903387. [Epub ahead of print]

[GROTHEY2005] Grothey A. Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity. *Clin Colorectal Cancer* 2005;5 Suppl 1:S38-46.

[RURE2016] Reure J, Follana P, Gal J, Evesque L, Cavaglione G, Saint A, et al. Effectiveness and Tolerability of Maintenance Capecitabine Administered to Patients with Metastatic Pancreatic Cancer Treated with First-Line FOLFIRINOX. *Oncology* 2016;90(5):261-6.

[VONHOFF2013] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-703.

#### Références question 58 :

[ARNAOUTAKIS2011] Arnaoutakis GJ, Rangachari D, Laheru DA, Iacobuzio-Donahue CA, Hruban RH et al. Pulmonary resection for isolated pancreatic adenocarcinoma metastasis: an ANALYSIS OF OUTCOMES AND SURVIVAL. *J Gastrointest Surg*. 2011 Sep;15(9):1611-7

[CRIPPA2016] Crippa S, Bittoni A, Sebastiani E, Partelli S, Zanon S, Lanese A, et al. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy? *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(10):1533-9.

[DECOSTER2016] Decoster C, Gilibert M, Autret A, Turrini O, Oziel-Taieb S, et al. Heterogeneity of metastatic pancreatic adenocarcinoma: Lung metastasis show better prognosis than liver metastasis-a case control study *Oncotarget*. 2016 Jul 19;7(29):45649-45655

[DOWNSCANNER2015] Downs-Canner S, Zenati M, Boone BA, Varley PR, Steve J, Hogg ME, et al. Indolent nature of pulmonary metastases from ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Surg Oncol*. 2015 Jul;112(1):80-5.

[FRIGERIO2017] Frigerio I, Regi P, Giardino A, Scopelliti F, Girelli R, Bassi C, et al. Downstaging in Stage IV Pancreatic Cancer: A New Population Eligible for Surgery? *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2397-2403.

[GROOT2017] Groot VP, van Santvoort HC, Rombouts SJ, Hagendoorn J, Borel Rinkes IH, van Vulpen M, et al. Systematic review on the treatment of isolated local recurrence of pancreatic cancer after surgery; re-resection, chemoradiotherapy and SBRT. *HPB (Oxford)*. 2017;19(2):83-92.

[GROOT2018] Groot VP, Gemenetis G, Blair AB, Ding D, Javed AA, Burkhart RA, et al. Implications of the Pattern of Disease Recurrence on Survival Following Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(8):2475-2483.

[HACKERT2016] Hackert T, Niesen W, Hinz U, Tjaden C, Strobel O, Ulrich A et al. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Feb;43(2):358-363.

[LOVECEK2017] Lovecek M, Skalicky P, Chudacek J, Szkorpupa M, Svebisova H, Lemstrova R. Different clinical presentations of metachronous pulmonary metastases after resection of

pancreatic ductal adenocarcinoma: Retrospective study and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2017 Sep 21;23(35):6420-6428.

[MICHALSKI2008] Michalski CW, Erkan M, Hüser N, Müller MW, Hartel M, Friess H, et al. Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review. *Dig Surg*. 2008;25(6):473-80.

[PARK2012] Park JB, Kim YH, Kim J, Chang HM, Kim TW, Kim SC, et al. Radiofrequency ablation of liver metastasis in patients with locally controlled pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(5):635-41.

[ZANINI2015] Zanini N, Lombardi R, Masetti M, Giordano M, Landolfo G, Jovine E, et al. Surgery for isolated liver metastases from pancreatic cancer. *Updates Surg*. 2015;67(1):19-25.

#### Références question 59 :

[ALDRIDGE2013] Aldridge MD, Meier DE. It is possible: quality measurement during serious illness. *JAMA Intern Med*. 2013;173(22):2080-1.

[ARCIDIACONO2011] Arcidiacono PG, Calori G, Carrara S, McNicol ED, Testoni PA. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD007519.

[BACHMANN2008], Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(7):1193-201.

[BASSARI2015] Bassari R, Koea JB. Jaundice associated pruritis: A review of pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol*. 2015;21(5):1404-13.

[BEESLEY2016] Beesley VL, Janda M, Goldstein D, Gooden H, Merrett ND, O'Connell DL, et al. A tsunami of unmet needs: pancreatic and ampullary cancer patients' supportive care needs and use of community and allied health services. *Psychooncology*. 2016;25(2):150-7.

[BRAUN2013] Braun DP, Gupta D, Staren ED. Longitudinal health-related quality of life assessment implications for prognosis in stage IV pancreatic cancer. *Pancreas*. 2013;42(2):254-9.

[BRUERA2010]. Bruera E, Hui D. Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: establishing goals and models of care. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 1;28(25):4013-7

[BUETTNER2016]. Buettner S, Wagner D, Kim Y, Margonis GA, Makary MA, Wilson A, et al. Inclusion of Sarcopenia Outperforms the Modified Frailty Index in Predicting 1-Year Mortality among 1,326 Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery for a Malignant Indication. *J Am Coll Surg*. 2016;222(4):397-407.e2.

[CAPODANO2015] Capodano G. Supportive care in pancreatic cancer. *Rev Prat*. 2015;65(3):390-4.

[CHVETZOFF2011] Chvetzoff G, Laurent C, Guillevin C. Cancer of the pancreas and coordinated course of care. *Rev Infirm*. 2011;(169):21-3.

[CLARK2010] Clark KL, Loscalzo M, Trask PC, Zabora J, Philip EJ. Psychological distress in patients with pancreatic cancer —an understudied group. *Psychooncology*. 2010;19(12):1313-20.

[CRIPPA2008] Crippa S, Domínguez I, Rodríguez JR, Razo O, Thayer SP, Ryan DP, et al. Quality of life in pancreatic cancer: analysis by stage and treatment. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(5):783-93.

[CRUCIANI2008] Cruciani RA, Jain S. Pancreatic pain: a mini review. *Pancreatology*. 2008;8(3):230-5.

[DAVIDSON2004] Davidson W, Ash S, Capra S, Bauer J; Cancer Cachexia Study Group. Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr*. 2004;23(2):239-47.

[DOBOSZ2016] Dobosz Ł, Kaczor M, Stefaniak TJ. Pain in pancreatic cancer: review of medical and surgical remedies. *ANZ J Surg*. 2016;86(10):756-761.

[DOBOSZ2016A] Dobosz Ł, Stefaniak T, Dobrzycka M, Wieczorek J, Franczak P, Ptaszyńska D, et al. Invasive treatment of pain associated with pancreatic cancer on different levels of WHO analgesic ladder. *BMC Surg*. 2016;16:20.

[ERDEK2013] Erdek MA, King LM, Ellsworth SG. Pain management and palliative care in pancreatic cancer. *Curr Probl Cancer*. 2013;37(5):266-72.

[EYIGOR2010] Eyigor C, Pirim A, Uyar M. Should interventional pain management in patients with pancreatic cancer be guided by tumor localization? *J BUON*. 2010;15(4):715-9.

[FASANELLA2007] Fasanella KE, Davis B, Lyons J, Chen Z, Lee KK, Slivka A, et al. Pain in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36(2):335-64, ix.

[FAZAL2007] Fazal S, Saif MW. Supportive and palliative care of pancreatic cancer. *JOP*. 2007;8(2):240-53.

[FEARON2011] Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):489-95

[FERRIS2009] Ferris FD, Bruera E, Cherny N, Cummings C, Currow D, Dudgeon D et al. Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps -- from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 20;27(18):3052-8.

[GILBERT2017] Gilbert M, Chanez B, Rho YS, Giovanini M, Turrini O, Batist G, et al. Evaluation of gemcitabine efficacy after the FOLFIRINOX regimen in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6544.

[GOURGOUBOURGADE2013] Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):23-9.

[HORSTED2012] Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001275.

[INAMDAR2016] Inamdar S, Slattery E, Bhalla R, Sejpal DV, Trindade AJ. Comparison of Adverse Events for Endoscopic vs Percutaneous Biliary Drainage in the Treatment of Malignant Biliary Tract Obstruction in an Inpatient National Cohort. *JAMA Oncol.* 2016;2(1):112-7.

[JANG2015] Jang RW, Krzyzanowska MK, Zimmermann C, Taback N, Alibhai SM. Palliative care and the aggressiveness of end-of-life care in patients with advanced pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(3).

[MARIANI2012] Mariani P, Blumberg J, Landau A, Lebrun-Jezekova D, Botton E, Beatrix O, et al. Symptomatic Treatment With Lanreotide Microparticles in Inoperable Bowel Obstruction Resulting From Peritoneal Carcinomatosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2012;30(35):4337-43.

[MOOLE2017] Moole H, Jaeger A, Cashman M, Volmar FH, Dhillon S, Bechtold ML, et al. Are self-expandable metal stents superior to plastic stents in palliating malignant distal biliary strictures? A meta-analysis and systematic review. *Med J Armed Forces India.* 2017 Jan;73(1):42-48.

[OLSON2016] Olson SH, Xu Y, Herzog K, Saldia A, DeFilippis EM, Li P, et al. Weight Loss, Diabetes, Fatigue, and Depression Preceding Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2016;45(7):986-91.

[PELZER2015] Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol.* 2015 Jun 20;33(18):2028-34

[PENG2012A] Peng P, Hyder O, Firoozmand A, Kneuert P, Schulick RD, Huang D, et al. Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(8):1478-86.

[RENI2014] Reni M, Wan Y, Solem C, Whiting S, Ji X, Botteman M. Quality-adjusted survival with combination nab-paclitaxel+gemcitabine vs gemcitabine alone in metastatic pancreatic cancer: a Q-TWiST analysis. *J Med Econ.* 2014;17(5):338-46.

[SAIF2011] Saif MW. Palliative care of pancreatic cancer. Highlights from the "2011 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA; June 3-7, 2011. *JOP.* 2011;12(4):355-7.

[SECCARECCIA2011] Seccareccia D, Gebara N. Prurit en soins palliatifs : Gratter le fond de la question. *Can Fam Physician.* 2011;57(9):e316–e319.

[SMITH2011] Smith, Thomas J and Bruce E Hillner. "Bending the cost curve in cancer care" *New England journal of medicine* vol. 364,21 (2011): 2060-5.

[TEMEL2010] Jennifer S. Temel, M.D., Joseph A. Greer, Ph.D., Alona Muzikansky, M.A., Emily R. Gallagher, R.N., Sonal Admane, M.B., B.S., M.P.H., Vicki A. Jackson, M.D., M.P.H., Constance M. Dahlin, A.P.N., Craig D. Blinderman, M.D., Juliet Jacobsen, M.D., William F. Pirl, M.D., M.P.H., J. Andrew Billings, M.D., and Thomas J. Lynch, M.D. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer : *N Engl J Med* 2010;363:733-42

[TORGERSON2013] Torgerson S, Wiebe LA. Supportive care of the patient with advanced pancreatic cancer. *Oncology (Williston Park).* 2013 Mar;27(3):183-90.

[WHO2002] World Health Organisation (WHO). National cancer control programs: policies and managerial guidelines, 2<sup>nd</sup> edition. Geneva: WHO;2002.

## 13. THÉMATIQUE 11 : SURVEILLANCE ONCOLOGIQUE

### 13.1. Questions traitées dans cette thématique

Question 60 : Quelles sont les modalités de surveillance après résection à visée curative ? Y a-t-il des circonstances où la surveillance doit adopter des modalités spécifiques ?

Question 61 : Quelles sont les modalités de surveillance chez un patient survivant plus de 5 ans ?

Question 62 : Quelles sont les modalités de suivi pour un cancer localement avancé ?

Question 63 : Quelles sont les modalités de suivi pour un cancer métastatique ?

### 13.2. Sélection bibliographique

#### 13.2.1. QUESTIONS 60 A 63

##### ❖ Équation de recherche bibliographique

Les questions 60 à 63 abordant les modalités de surveillance ou de suivi, une seule équation de recherche a été construite pour y répondre. La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2007-2018, avec l'équation de recherche présentée en Annexe (Equation 26).

La recherche a été complétée par la revue des références contenues dans les articles.

##### ❖ Critères de sélection des études

Population : patients adultes

Pathologies concernées : adénocarcinomes du pancréas

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, essais comparatifs, études prospectives ou rétrospectives, études transversales, séries de cas

##### ❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 310 références issues de l'équation de recherche bibliographique, 203 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- hors sujet ;
- types d'études : revues non systématiques.

Par la suite, 105 références ont été exclues sur la base de la lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 2 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

Par ailleurs, 40 références complémentaires ont été intégrées principalement issues des références bibliographiques des articles sélectionnés (dont 10 provenant d'autres équations de recherche du projet).

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 42 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

### 13.3. Question 60 : Quelles sont les modalités de surveillance après résection à visée curative ? Y a-t-il des circonstances où la surveillance doit adopter des modalités spécifiques ?

#### 13.3.1.SYNTHESE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

##### Pourquoi un suivi ? Pourquoi dépister les récurrences tumorales ?

Après chirurgie à visée curative d'un adénocarcinome du pancréas, le taux de survie à 5 ans est bas entre 5 à 27 % ((NP4) [KATZ2009] [WINTER2012]). Même si le taux de survie a été récemment amélioré avec des chimiothérapies adjuvantes plus efficaces qui permettent d'espérer une médiane de survie globale de plus de 50 mois après résection suivie de chimiothérapie adjuvante par folfirinix (NP1) [CONROY2018], le taux de récurrence reste élevé. Jusqu'à 80 % des patients vont présenter une récurrence dans un délai moyen de 2 ans après l'intervention ((NP3) [VANDENBROEK2009], [HERNANDEZ2010] [GROOT2018A]). Comme le taux de rémission a augmenté récemment, le taux de décès d'une autre cause que la récurrence tumorale augmente, en particulier avec l'âge : dans une étude de 2018 évaluant le mode de décès chez des patients opérés, ce taux était de 31 % (45/14) après 75 ans contre 15 % (81/544) avant 75 ans ( $p < 0,001$ ) (NP4) [GROOT2018B].

Les données de la littérature sur le suivi de ces patients opérés sont limitées et il n'existe pas d'étude randomisée avec groupe contrôle ayant permis d'évaluer le bénéfice d'une surveillance intensive et standardisée. Les conclusions des différentes études sont souvent sujettes à controverse ((NP 4) [TZENG2012] [CASCINU2010] [WITKOWSKI2012]). Dans certaines séries, l'absence de suivi s'expliquait par le fait qu'il est difficile de proposer un traitement efficace lors d'une récurrence.

Compte tenu de ces données, les sociétés savantes préconisent un suivi dont les modalités sont variables, avec un faible niveau de de preuve (NP4) :

- L'ESMO propose un suivi dont les modalités sont à discuter avec le patient prenant en compte les données psychologiques du patient et notamment son angoisse et sa nécessité d'être réassuré ([SEUFFERLEIN2012] [DUCREUX2015]).
- Le NCCN propose une TDM (et un dosage de CA19-9) tous les 3 ou 6 mois pendant 2 ans puis tous les 6 à 12 mois ; la durée totale du suivi n'était pas précisée [NCCN2018].

L'absence de recommandations claires concernant un suivi standardisé était liée à 3 éléments :

- a) la mise en place d'un suivi n'améliorait pas la survie à distance :

Une étude de registre 1991-2005 (NP4) [WITKOWSKI2012] a analysé le suivi chez 2 217 patients ayant eu au moins une imagerie en postopératoire jusqu'à leur décès, ou jusqu'à 5 ans en cas de survie. Les imageries (n = 11 850) étaient constituées principalement de TDM (89 %), d'IRM (9,3 %), et de TEP SCAN (1,8 %). Par ailleurs, 137 patients n'ont pas eu d'imagerie. Le nombre de TDM par patient a doublé entre 1991 et 2005 (respectivement 3 et 6). Cette étude n'a pas montré d'amélioration en termes de survie en relation avec le nombre de TDM.

- b) Augmentation des coûts

L'étude de Tzeng et coll. (NP3) [TZENG2013] a montré que l'augmentation de la fréquence de la surveillance postopératoire associant dosage du CA19-9 et une imagerie tous les 6 mois augmentaient les coûts sans bénéfice en termes de survie. Chez les patients n'ayant pas eu de suivi, la survie était de 24 mois, pour un coût de 3 837 \$. Lorsqu'un examen clinique était associé au dosage de CA19-9 tous les 6 mois jusqu'à la récurrence, la survie était de 32 mois pour un coût de 7 496 \$, soit un coût par année de survie de 5 364 \$ (8 mois de survie supplémentaire). La réalisation d'un examen d'imagerie tous les 6 mois augmentait le coût de 3 465 \$ sans augmenter la survie avec une augmentation majeure du ratio coût/efficacité par année de vie : examen clinique tous les 3 mois sans imagerie = 127 680 \$ et avec imagerie 294 696 \$. Cette étude concluait que l'augmentation de l'intensité des modalités de surveillance au-delà de l'examen clinique et du dosage du CA19-9 tous les 6 mois augmentait les coûts sans apporter de bénéfice significatif sur la survie.

c) L'absence de possibilité thérapeutique efficace sur la survie à proposer en cas de récurrence

Cette notion, qui ne prenait pas en compte les avancées thérapeutiques sur la récurrence, est devenue très discutable au vu d'études récentes. De plus, la grande hétérogénéité biologique des adénocarcinomes pancréatiques mène probablement à des présentations différentes de récurrence, comportant des pronostics différents. Il n'est donc plus possible de considérer que toutes les récurrences ont le même mauvais pronostic et il faut maintenant retenir que dépister certains modes de récurrences peut avoir un intérêt sur le pronostic vital.

#### Arguments en faveur d'un suivi systématique

En cas de récurrence, un des facteurs de mauvais pronostic est la présence de symptômes. Or en l'absence de suivi standardisé, la plupart des récurrences sont diagnostiquées quand elles sont symptomatiques. Dans l'étude de Nordby (NP3) [NORDBY2013] incluant 164 patients, 144 ont eu une récurrence dont 29 (20 %) patients asymptomatiques et 115 symptomatiques ; la durée moyenne de survie était de 10 mois pour les patients asymptomatiques et de 4 mois pour les patients symptomatiques. La présence de symptômes, une récurrence survenant moins de 12 mois après la chirurgie et l'absence de chimiothérapie adjuvante étaient les seuls facteurs indépendants de mauvais pronostic après récurrence. Or, une chimiothérapie pour récurrence avait été faite chez 72 % des patients asymptomatiques et chez seulement 37 % des patients symptomatiques, du fait d'un état général plus souvent altéré.

Selon les séries, le taux de récurrence asymptomatique est variable : 15 % (NP4) [GROOT2018A], 20 % (NP4) [NORDBY2013], 40 % (NP4) [TJADEN2016] et 55 % des cas (NP4) [TZENG2012]. Dans la dernière étude (NP4) [TZENG2012], parmi 327 patients ayant eu une résection curative, 216 (66 %) ont développé une récurrence qui était asymptomatique chez 118 (55 %). Les récurrences symptomatiques étaient associées à des localisations multiples, une carcinose péritonéale, un mauvais état général et un traitement anti-tumoral moins fréquemment mis en oeuvre. La survie après diagnostic de la récurrence était plus courte chez les patients symptomatiques (5,1 mois vs 13,0 mois chez les patients asymptomatiques;  $p < 0,001$ ). Un traitement anti-tumoral était plus souvent donné aux patients asymptomatiques (91 % vs 61 % ;  $p < 0,001$ ). Au moment de la récurrence, un état général conservé (performance status  $\leq 1$ ), un traitement anti-tumoral ultérieur, un CA19-9 bas et un site unique de récurrence étaient associés à une meilleure survie après récurrence ( $p < 0,001$ ).

En pratique, si les récurrences sont détectées avant l'apparition des signes cliniques, les patients sont en meilleur état général ; ils peuvent bénéficier d'un traitement et leur survie est meilleure.

Enfin, un suivi régulier est susceptible d'apporter un bénéfice psychologique aux patients, comme l'a suggéré une étude canadienne portant sur l'interrogatoire de 15 patients et 7 oncologues (NP4) [DEOBALD2015]. Dans cette étude, tous les patients se déclaraient satisfaits de pouvoir rencontrer régulièrement leur oncologue et son équipe (ou de pouvoir les rencontrer facilement en cas de problème aigu), et seulement deux ajoutaient que la surveillance était par elle-même génératrice de stress

#### Modalités du suivi

La TDM est importante pour apprécier le site et le nombre de sites de récurrences. Dans une étude ayant inclus 877 patients, dont 662 (75,5 %) avaient une récurrence documentée au dernier suivi (NP4) [GROOT2018A], les sites préférentiels de récurrence étaient : récurrence multifocale (34 %), hépatique isolée (25 %), locale isolée (23,4 %), et pulmonaire isolée (14 %). Les autres sites (os, cerveau, ganglions sus-claviculaires, creux inguinal, muscle, peau) étaient exceptionnels (toutes localisations confondues = 3 %). Les métastases hépatiques étaient plus précoces que les métastases pulmonaires (délai médian de récurrence : 7 mois versus 18 mois). Au plan pronostique, les patients ayant une récurrence multifocale ( $n = 227$ , médiane de survie = 4,7 mois) ou une récurrence hépatique isolée ( $n = 166$ , médiane de survie 7,2 mois) avaient une survie significativement plus courte que les patients ayant une récurrence pulmonaire isolée ( $n = 93$ ) ou locale isolée ( $n = 158$ ) (médiane de survie 15,4 et 9,7 mois, respectivement). En analyse multivariée, la modalité (topographie) de la récurrence était la seule donnée conditionnant la survie globale.

Sans imagerie systématique, peu de patients ont un seul site de récurrence. Un site unique de récurrence unique (locale) était observé chez 15 % des patients dans l'étude de Groot (NP2) [GROOT2018A] et 22 % dans l'étude de Tjaden et coll. (NP4) [TJADEN2016]. Il faut noter que les taux de récurrence locale isolée sont habituellement aux alentours de 9 % (extrêmes 0-35 %) dans d'autres études ((NP4) [VANLAETHEM2012] [SHEFFIELD2012] [ZHANG2012]).

Lorsque les récurrences sont isolées, elles peuvent bénéficier d'un traitement de type nouvelle résection chirurgicale, radio-chimiothérapie, et/ou radiothérapie stéréotaxique. Une revue de la littérature portant sur

18 études incluant 313 patients ((NP4) [GROOT2017]) a permis de relever que dans 8 études, 100 patients avaient bénéficié d'une nouvelle intervention avec une survie médiane de 32 mois, dans 7 autres études, 153 patients avaient reçu une radio-chimiothérapie avec une survie médiane de 19 mois ; dans 4 études, 60 patients avaient été traités par de la radiothérapie stéréotaxique avec une survie médiane de 16 mois.

Des traitements efficaces peuvent être proposés en cas de récurrence. Ainsi ont été décrits des cas d'amélioration de la survie après résection de récurrence unique locale ou en cas de nodule solitaire pulmonaire métastatique ((NP4) [MIYAZAKI2014] [THOMAS2012] [STROBEL2013] [GROOT2018B] [GROOT2017]). Dans une revue de la littérature (NP3) [ZHOU2016] ayant compilé 19 études totalisant 55 patients opérés d'une récurrence locale survenue après un délai médian de 33 mois après la résection initiale (extrêmes : 7-143), 52 (95 %) ont eu une ré-intervention consistant en une totalisation de la pancréatectomie sans mortalité opératoire et avec une survie à 1, 3 et 5 ans après la seconde pancréatectomie de 82 %, 49 % et 41 % respectivement. Une série multicentrique japonaise récente de récurrences locales isolées a rapporté une survie médiane de 26 mois après ré-intervention pour traiter la récurrence (n = 90) versus 14 mois sans ré-intervention (n = 24) (p = 0,02) (NP3) [YAMADA2018].

**Le CA19-9** a un intérêt dans le suivi postopératoire des cancers du pancréas. Dans une étude de cohorte, le taux de CA19-9 a été dosé chez 385 malades de manière prospective après chirurgie et radiochimiothérapie adjuvante (NP2) [BERGER2008]. La majorité des patients avaient un CA19-9 < 180 UI/mL ou 90 UI/mL (n = 220 et 200, respectivement) ; 34 % étaient négatifs pour l'antigène Lewis et n'exprimaient pas le CA19-9 ; 33 (9 %) et 53 (14 %) patients avaient des taux > 180 UI/mL et > 90 UI/mL respectivement. En analysant le CA19-9 en tant que variable catégorielle, il y avait une différence significative de survie en faveur des patients dont le CA19-9 était < 180 UI/mL (hazard ratio [HR], 3,53 ; p = 0,0001), ce qui équivalait à une diminution de 72 % du risque de décès pour les patients ayant un CA 19-9 < 180 UI/mL. Ceci était également observé chez les patients ayant un CA 19-9 < 90 UI/mL (HR, 3,4 ; p = 0,0001). L'analyse multivariée confirmait que le CA19-9, analysé en tant que variable continue ou catégorielle, était un facteur prédictif de la survie globale après résection d'un cancer du pancréas.

Après chirurgie curative, une méta-analyse de 2018 a étudié la valeur du CA19-9 et de l'ACE pour la détection de la récurrence tumorale (NP2) [DAAMEN2018]. Dans ce travail, 4 articles donnaient les résultats concernant le CA19-9 avec, après poolage des patients, une sensibilité et une spécificité respectivement de 0,73 (95 % CI = 0,66–0,80) et 0,83 (95 % CI = 0,73–0,91). Un seul article donnait les résultats concernant l'ACE avec une sensibilité et une spécificité de 50 % et 65 %. Aucun autre marqueur n'avait été évalué pour la surveillance postopératoire.

Concernant la **TEP-FDG**, les données disponibles concernant le dépistage des récurrences tumorales sont limitées. En général, ces études montrent de bonnes performances de la TEP-FDG dans la détection de la ou des récurrences, en cas d'élévation inexplicite de la concentration circulante du CA19-9 ou pour caractériser des anomalies morphologiques douteuses ((NP4) [ARIAKE2018] [RAYAMAJHI2018] [RUF2005] [SPERTI2010]). L'étude de Ruf et coll., (NP3) [RUF2005] a montré, chez 31 patients suspects de récurrence d'un adénocarcinome pancréatique, que 96 % des récurrences locales étaient mises en évidence par la TEP-FDG alors que la TDM ou l'IRM ne permettaient de les détecter que dans 23 % des cas. À l'inverse, les métastases hépatiques étaient, dans cette étude, mieux détectées par TDM ou IRM que par la TEP-FDG (5 lésions sur 12 détectées par TEP contre 11 sur 12 détectées par TDM ou IRM). Dans l'étude rétrospective de Sperti et coll. (NP3) [SPERTI2010], la TEP-FDG et la TDM étaient réalisées dans le cadre de la surveillance de 72 patients opérés d'un cancer du pancréas. 63 des 72 patients ont présenté une récurrence après une durée moyenne de surveillance de 13,9 mois. La TEP-FDG était plus sensible que la TDM dans la détection de la récurrence locale et métastatique. Rayamajhi et coll. ont trouvé de bonnes performances de la TEP-FDG pour la détection de la récurrence de l'adénocarcinome pancréatique chez 39 patients, avec des valeurs de sensibilité, spécificité et exactitude de la TEP-FDG égales à respectivement 90,9 %, 100 %, et 92,3 % (NP3) [RAYAMAJHI2018].

Dans une méta-analyse récente (NP3) [DAAMEN2018A] ayant colligé 7 études rétrospectives totalisant 333 patients permettant une extraction de leurs données (les 7 articles donnaient les résultats de la TDM avec injection, tandis que 5 et 3 articles rapportaient les données sur la précision diagnostique du TEP-FDG et du TEP-FDG associé au TDM avec injection de produit de contraste respectivement). Pour la TDM, les données poolées donnaient une sensibilité de 0,70 (95 % CI = 0,61–0,78) et une spécificité de 0,80 (IC 95 % : 0,69–0,88). Pour le TEP-FDG, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 0,88 (95 % CI = 0,81–0,93) et 0,89 (95 % CI = 0,80–0,94). Pour le TEP-FDG associé à la TDM avec injection de produit de contraste, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 0,95 (95 % CI = 0,88–0,98) et 0,81 (95 % CI = 0,63–0,92). Les auteurs

précisaient que les résultats de cette méta-analyse étaient à prendre avec réserve en raison de la grande hétérogénéité des protocoles d'imagerie et concluaient que la TEP-FDG pouvait avoir un intérêt quand une récurrence tumorale était suspectée malgré une TDM négative ou donnant des résultats incertains.

### 13.3.2.CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

En résumé, un suivi clinique et oncologique avec des examens en coupes pour dépister une récurrence est important pour les raisons suivantes :

- a) détection des récurrences à un stade asymptomatique afin que l'état général du patient reste compatible avec la mise en œuvre d'un traitement (NP3) ;
- b) détection des récurrences de localisation unique pour lesquelles il existe des possibilités thérapeutiques (chirurgie, RCT, RT stéréotaxique) (NP4) ;
- c) rassurer et apporter un soutien psychologique aux patients (NP4) ;

Les données actuelles, s'appuyant principalement sur des études rétrospectives (pas d'étude prospective et une seule méta-analyse) sont insuffisantes pour proposer systématiquement la TEP-FDG pour la détection de la récurrence de l'adénocarcinome pancréatique (NP4)

### 13.3.3.RECOMMANDATIONS

1) Après résection curative pour adénocarcinome pancréatique, il est recommandé de dépister la récurrence tumorale avant l'apparition de symptômes pour permettre de traiter cette récurrence de façon plus efficace et améliorer la survie à distance (Grade C).

2) Pour dépister une récurrence tumorale, il est recommandé de réaliser périodiquement une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et un dosage de CA19-9 (sauf chez les patients dont le taux préopératoire était indétectable : groupe Lewis négatif) (Grade C).

3) Le rythme de surveillance recommandé est un contrôle en postopératoire avant le début de la chimiothérapie (avis d'experts), puis tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans (Grade C).

4) La TEP-FDG n'est pas recommandée de façon systématique pour la détection de la récurrence de l'adénocarcinome pancréatique, sauf en deuxième intention si un doute persiste sur le bilan conventionnel (TDM et CA19-9) (Grade C).

## 13.4. Question 61 : Quelles sont les modalités de surveillance chez un patient survivant plus de 5 ans ?

### 13.4.1. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Le taux de récurrence est majeur dans les deux premières années suivant l'intervention. En l'absence de traitement adjuvant, 80 % des récurrences surviennent dans ce délai ((NP3) [SCHNELLDORFER2008] [VANDENBROEK2009], (NP4) [HERNANDEZ2010]).

Passé ce délai de 2 ans, les récurrences sont moins fréquentes et il n'existe pas de données de bon niveau de preuve dans la littérature pour le suivi de ces patients, en particulier au-delà de 5 ans.

Toutefois, au-delà de 5 ans, la probabilité d'une récurrence n'est pas nulle :

- Dans une série de 357 patients opérés entre 1981 et 2001, 62 (17 %) patients étaient vivants à 5 ans dont 10 (3 % de la population initiale) sont décédés d'une récurrence tumorale (siège non précisé) dans un délai maximum de 8 ans après l'intervention (NP3) [SCHNELLDORFER2008].
- Dans une étude rétrospective de 499 patients ayant eu une résection pour adénocarcinome pancréatique de 2006 à 2010, dont la majorité (60 %) avait une tumeur de stade IIb, la survie réelle à 5 et 10 ans était respectivement de 19 % (95/499), et 10 % (33/329) (NP3) [FERRONE2012]. De façon inattendue, 41 % (39/95) des survivants à long terme avaient des ganglions positifs et 24 % (23/95) des marges positives. Parmi les 95 patients survivants à 5 ans, 12 patients (13 % soit 2,4 % de la population initiale) sont décédés de leur cancer après ce terme. Les récurrences sur le pancréas restant et les métastases pulmonaires étaient les plus fréquents modes de récurrence au-delà de 5 ans.
- Dans une étude rétrospective ayant suivi 130 patients qui avaient eu une pancréatectomie R0 pour adénocarcinome pancréatique entre 2005 et 2014, 6 (4,6 %) patients ont développé un deuxième cancer sur le pancréas restant défini par un des 2 critères suivants : 1) délai entre la pancréatectomie et la 2<sup>e</sup> localisation  $\geq$  3 ans ; 2) deuxième cancer situé à distance de la tranche pancréatique. L'incidence d'un deuxième cancer à 3 ans et 5 ans était de 3,1 % et 17,7 %, respectivement (NP3) [ISHIDA2016]. Dans cette étude, les patients ayant développé un cancer sur TIPMP étaient exclus.

Les cancers sur TIPMP représentent probablement un cas particulier car, d'une part la probabilité de survie à 5 ans est globalement plus élevée que celle observée après résection d'un adénocarcinome classique, et d'autre part le risque de récurrence de cancer à long terme sur le pancréas restant est plus élevé. Il faut également signaler un risque de cancer à distance d'une pancréatectomie pour TIPMP non invasive.

- Dans une série de 130 patients ayant eu une pancréatectomie partielle pour TIPMP non invasive et suivis pendant une durée médiane de 38 mois, la probabilité actuarielle de développer une récurrence de TIPMP et un cancer du pancréas sur le pancréas restant à 10 ans était respectivement de 62 % et 38 % (NP3) [HE2013]. Toutefois, dans cette série, 14 patients (10,8 %) avaient un antécédent de cancer pancréatique familial et ce facteur était associé en analyse multivariée à une augmentation du risque de récurrence sur le pancréas restant (odds ratio = 4,2; 95 % CI = 1,3-14 ; p = 0,02).
- Dans une série monocentrique de 319 patients opérés de TIPMP non invasive et microinvasive (n = 19 ; composante invasive  $\leq$  10 mm) et suivis pendant une durée médiane de 42 mois, 71 patients (22 %) ont développé une progression ou une récurrence tumorale sur le pancréas restant (NP3) [ALEFISHAT2018]. Parmi ces 71 patients, 11 (16 % des récurrences et 3,4 % des opérés) ont développé un cancer sur le pancréas restant après un délai médian de 28 mois. L'incidence cumulative d'un deuxième cancer sur le pancréas restant était de 2 % à 5 ans et 5 % à 10 ans. En analyse univariée, le seul facteur de risque de survenue d'un cancer était un antécédent familial de cancer du pancréas [HR = 4,9 ; 95 % CI = 1,31-18,27 ; p = 0,018].
- Dans une série de 366 patients opérés pour TIPMP dont 68 pour TIPMP invasive et suivis pendant une durée médiane de 44 mois, la probabilité de développer une récurrence invasive sur le pancréas restant ou une récurrence locorégionale était globalement de 3,6 %, mais atteignait 14,7 % pour les patients opérés au stade de cancer invasif (NP3) [KANG2014]. Chez ces derniers, le délai médian de récurrence était de 18 mois mais pouvait atteindre 214 mois.

- Dans une série multicentrique de 70 cancers invasifs < 2 cm sur TIPMP opérés, une récurrence tumorale a été observée chez 17 (24 %) des malades dans un délai médian de 16 mois (extrêmes 4 -132 mois) (NP3) [WINTER2016]. La récurrence était exclusivement locale chez 32 % des patients ayant développé une récurrence.
- Dans une série bicentrique de 82 patients ayant un cancer sur TIPMP (NP3) [MARCHEGIANI2015], une récurrence est survenue chez 45 % des patients. L'incidence de la récurrence dans le pancréas restant était de 15 %. Le délai médian de récurrence était de 19 mois avec un maximum de 169 mois.

Une seule de ces séries (NP3) [ISHIDA2016] détaille les modalités de dépistage et de diagnostic d'une deuxième localisation sur le pancréas restant. Il est toutefois logique de privilégier l'IRM qui permet, avec une injection de produit de contraste et l'ensemble des séquences disponibles actuellement (incluant la diffusion), une bonne analyse des canaux et du parenchyme pancréatique.

#### 13.4.2.CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE

Après résection curative d'un adénocarcinome pancréatique, le risque de récurrence après 5 ans est faible, et peut être estimé entre 3 % et 5 %. La majorité des récurrences au-delà de 5 ans intéressent le pancréas restant et les poumons (métastases), le risque de métastases au-delà de 5 ans pour d'autres localisations apparaissant négligeable (NP3). La faible prévalence des récurrences au-delà de 5 ans ne permet pas de dégager des recommandations, à l'exception du cas particulier des cancers sur TIPMP.

#### 13.4.3.RECOMMANDATIONS

Pour les patients survivants au-delà de 5 ans après pancréatectomie pour cancer (hors TIPMP), il n'est pas possible d'émettre de recommandations concernant la surveillance du pancréas restant qui est exposé à un risque de deuxième localisation compris entre 3 et 5 %.

Pour ce qui concerne le risque métastatique, il persiste au-delà de 5 ans un risque de récurrence très faible, essentiellement pulmonaire, pour lequel il n'est pas possible d'émettre de recommandations (avis d'experts).

Après pancréatectomie pour cancer sur TIPMP, il est recommandé de poursuivre la surveillance du pancréas restant au-delà de 5 ans (avis d'expert).

### **13.5. Question 62 : Quelles sont les modalités de suivi pour un cancer localement avancé ?**

### **13.6. Question 63 : Quelles sont les modalités de suivi pour un cancer métastatique ?**

#### **13.6.1.SYNTHESE ET CONCLUSIONS DES DONNEES DE LA LITTERATURE**

Dans ces deux situations, un traitement par chimiothérapie est le plus souvent choisi (cf. traitement des formes localisées et des formes métastatiques). Ce traitement est palliatif, à l'exception des rares (environ 20 % à 25 %) formes localement avancées qui deviennent secondairement opérables.

L'objectif du suivi pour ces patients est l'évaluation de réponse à la chimiothérapie.

Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne est réalisée pour le suivi après 3 mois de chimiothérapie, après vérification de la date de la TDM de baseline, qui doit être inférieur à quatre semaines avant le début de la chimiothérapie ((NP1) [CONROY2011], (NP3) [CONROY2013] [SHAIB2016]).

Le groupe de travail considère qu'après changement de ligne de chimiothérapie en cas de progression, une TDM peut également être proposée après 3 mois de la seconde ligne de chimiothérapie.

En cas de progression sous traitement de seconde ligne (et lignes ultérieures) de chimiothérapie conduisant à l'arrêt d'un traitement antitumoral, le suivi systématique par l'imagerie n'est plus nécessaire.

En revanche, les soins de confort peuvent justifier de refaire un examen d'imagerie en cas d'apparition de symptomatologie (exemple : signes suggérant une obstruction biliaire ou digestive) et l'imagerie ne sera réalisée que si elle peut conduire à une stratégie thérapeutique différente.

En cas de pause thérapeutique, on peut proposer un suivi par TDM thoraco-abdomino-pelvienne tous les 3 mois, pour pouvoir réintroduire un traitement plus intensif sans attendre l'apparition de symptômes (avis d'experts).

L'IRM n'est pas indiquée dans cette situation.

#### **13.6.2.RECOMMANDATIONS**

Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne peut être proposée tous les 3 mois pendant la chimiothérapie (avis d'experts) :

- après initiation de la première ligne de chimiothérapie ;
- en cas de progression tumorale, après initiation d'une seconde ligne de chimiothérapie.

En cas de progression sous traitements de seconde ligne (et lignes ultérieures) de chimiothérapie conduisant à l'arrêt d'un traitement antitumoral, aucune surveillance morphologique n'est recommandée (avis d'experts).

En cas de pause thérapeutique, un suivi tous les 3 mois peut être proposé (avis d'experts).

## 13.7. Références bibliographiques

### Références question 60 :

[ARIAKE2018] Ariake K, Motoi F, Shimomura H, Mizuma M, Maeda S, Terao C, et al. 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Predicts Recurrence in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(2):279-287.

[BERGER2008] Berger AC, Garcia M Jr, Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol.* 2008;26(36):5918-22.

[CASCINU2010] Cascinu S, Falconi M, Valentini V, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [published erratum appears in *Ann Oncol.* 2010 Oct;21(10):2127]. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v55-8.

[CONROY2018] Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer *N Engl J Med.* 2018 Dec 20;379(25):2395-2406.

[DAAMEN2018] Daamen LA, Groot VP, Heerkens HD, Intven MPW, van Santvoort HC, Molenaar IQ. Systematic review on the role of serum tumor markers in the detection of recurrent pancreatic cancer. *HPB (Oxford).* 2018;20(4):297-304.

[DAAMEN2018A] Daamen LA, Groot VP, Goense L, Wessels FJ, Borel Rinkes IH, Intven MPW, et al. The diagnostic performance of CT versus FDG -CT for the detection of recurrent pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2018;106:128-136.

[DEOBALD2015] Deobald RG, Cheng ES, Ko YJ, Wright FC, Karanicolas PJ. A qualitative study of patient and clinician attitudes regarding surveillance after a resection of pancreatic and peri-ampullary cancer. *HPB (Oxford).* 2015;17(5):409-15.

[DUCREUX2015] Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v56-68.

[EIHOLM2013] Eiholm S, Thielsen P, Kromann-Andersen H. Endoscopic brush cytology from the biliary duct system is still valuable. *Dan Med J.* 2013;60(7):A4656.

[GROOT2018A]. Groot VP, Rezaee N, Wu W, Cameron JL, Fishman EK, Hruban RH, Weiss MJ. Patterns, Timing, and Predictors of Recurrence Following Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2018 May;267(5):936-945.

[GROOT2018B]. Groot VP, Gemenetzis G, Blair AB, Ding D, Javed AA, Burkhart RA, et al. Implications of the Pattern of Disease Recurrence on Survival Following Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(8):2475-83.

[GROOT2017]. Groot VP, van Santvoort HC, Rombouts SJ, Hagendoorn J, Borel Rinkes IH, van Vulpen M, Herman JM, Wolfgang CL, Besselink MG, Molenaar IQ. Systematic review on the treatment of isolated local recurrence of pancreatic cancer after surgery; re-resection, chemoradiotherapy and SBRT. *HPB (Oxford).* 2017 Feb;19(2):83-92. doi: 10.1016/j.hpb.2016.11.001. Epub 2017 Jan 3.

[HERNANDEZ2010] Hernandez JM, Morton CA, Al-Saadi S, Villadolid D, Cooper J, Bowers C, et al. The natural history of resected pancreatic cancer without adjuvant chemotherapy. *Am Surg.* 2010;76(5):480-5.

[KATZ2009] Katz MH, Wang H, Fleming JB, Sun CC, Hwang RF, Wolff RA, et al. Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(4):836-47.

[MIYAZAKI2014] Miyazaki M, Yoshitomi H, Shimizu H, Ohtsuka M, Yoshidome H, Furukawa K, et al. Repeat pancreatectomy for recurrent pancreatic ductal cancer recurrence in the remnant pancreas after initial pancreatectomy: is it worthwhile? *Surgery.* 2014;155(1):58-66

[NCCN2018] NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology : Pancreatic adenocarcinoma Version 1.2019 – November 8, 2018  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/recently\\_updated.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx)

[NORDBY2013] Nordby T, Huguenschmidt H, Fagerland MW, Ik Dahl T, Buanes T, Labori KJ. Follow-up after curative surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: asymptomatic recurrence is associated with improved survival. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(6):559-66.

[RAYAMAJHI2018] Rayamajhi S, Balachandran A, Katz M, Reddy A, Rohren E, Bhosale P. Utility of (18) F-FDG PET/CT and CECT in conjunction with serum CA 19-9 for detecting recurrent pancreatic adenocarcinoma. *Abdom Radiol (NY).* 2018 Feb;43(2):505-513

[RUF2005] Ruf J, Lopez Hänninen E, Oettle H, Plotkin M, Pelzer U, Stroszczyński C, et al. Detection of recurrent pancreatic cancer: comparison of FDG-PET with CT/MRI. *Pancreatol.* 2005;5(2-3):266-72.

[SEUFFERLEIN2012] Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P; ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii33-40.

[SHEFFIELD2012] Sheffield KM, Crowell KT, Lin YL, Djukom C, Goodwin JS, Riall TS. Surveillance of pancreatic cancer patients after surgical resection. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(5):1670-7.

[SPERTI2010] Sperti C, Pasquali C, Bissoli S, Chierichetti F, Liessi G, Pedrazzoli S. Tumor relapse after pancreatic cancer resection is detected earlier by 18-FDG PET than by CT. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(1):131-40.

[STROBEL2013] Strobel O, Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Berens V, Grenacher L, et al. Re-resection for isolated local recurrence of pancreatic cancer is feasible, safe, and associated with encouraging survival. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(3):964-72.

[THOMAS2012] Thomas RM, Truty MJ, Nogueras-Gonzalez GM, Fleming JB, Vauthey JN, Pisters PW, et al. Selective reoperation for locally recurrent or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma following primary pancreatic resection. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(9):1696-704.

[TJADEN2016] Tjaden C, Michalski CW, Strobel O, Giese N, Hennche AK, Büchler MW, et al. Clinical Impact of Structured Follow-up After Pancreatic Surgery. *Pancreas.* 2016;45(6):895-9.

[TZENG2012] Tzeng CW, Fleming JB, Lee JE, Wang X, Pisters PW, Vauthey JN, et al. Yield of clinical and radiographic surveillance in patients with resected pancreatic adenocarcinoma following multimodal therapy. *HPB (Oxford).* 2012;14(6):365-72.

[TZENG2013] Tzeng CW, Abbott DE, Cantor SB, Fleming JB, Lee JE, Pisters PW, et al. Frequency and intensity of postoperative surveillance after curative treatment of pancreatic cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(7):2197-203.

[VANDENBROEK2009] Van den Broeck A, Sergeant G, Ectors N, Van Steenberghe W, Aerts R, Topal B. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Jun;35(6):600-4.

[VANLAETHEM2012] Van Laethem JL, Verslype C, Iovanna JL, Michl P, Conroy T, Louvet C, et al. New strategies and designs in pancreatic cancer research: consensus guidelines report from a European expert panel *Ann Oncol.* 2012 Mar;23(3):570-6

[WINTER2012] Winter JM, Brennan MF, Tang LH, D'Angelica MI, Dematteo RP, Fong Y, et al. Survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: results from a single institution over three decades. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(1):169-75.

[WITKOWSKI2012] Witkowski ER1, Smith JK, Ragulin-Coyne E, Ng SC, Shah SA, Tseng JF. Is it worth looking? Abdominal imaging after pancreatic cancer resection: a national study. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(1):121-8.

[YAMADA2018] Yamada S, Kobayashi A, Nakamori S, Baba H, Yamamoto M, Yamaue H, et al. Resection for recurrent pancreatic cancer in the remnant pancreas after pancreatotomy is clinically promising: Results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese

Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *Surgery.* 2018;164(5):1049-1056.

[ZHANG2012] Zhang Y, Frampton AE, Kyriakides C, Bong JJ, Habib N, Ahmad R et al, Loco-recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: predictors and implications for adjuvant chemoradiotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012 Jun;138(6):1063-71.

[ZHOU2016] Zhou Y, Song A, Wu L, Si X, Li Y. Second pancreatotomy for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma in the remnant pancreas: A pooled analysis. *Pancreatology.* 2016;16(6):1124-1128.

#### Références question 61 :

[ALEFISHAT2018] Al Efishat M, Attiyeh MA, Eaton AA, Gönen M, Basturk O, Klimstra D, et al. Progression Patterns in the Remnant Pancreas after Resection of Non-Invasive or Micro-Invasive Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms (IPMN). *Ann Surg Oncol.* 2018;25(6):1752-1759.

[FERRONE2012] Ferrone CR, Pieretti-Vanmarcke R, Bloom JP, Zheng H, Szymonifka J, Wargo JA, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: long-term survival does not equal cure. *Surgery.* 2012;152(3 Suppl 1):S43-9.

[GROOT2018] Groot VP, Rezaee N, Wu W, Cameron JL, Fishman EK, Hruban RH, Weiss MJ. Patterns, Timing, and Predictors of Recurrence Following Pancreatotomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *ANN SURG.* 2018 MAY;267(5):936-945.

[HE2013] He J, Cameron JL, Ahuja N, Makary MA, Hirose K, Choti MA, et al. Is it necessary to follow patients after resection of a benign pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm? *J Am Coll Surg.* 2013;216(4):657-65

[HERNANDEZ2010] Hernandez JM, Morton CA, Al-Saadi S, Villadolid D, Cooper J, Bowers C, et al. The natural history of resected pancreatic cancer without adjuvant chemotherapy. *Am Surg.* 2010;76(5):480-5.

[ISHIDA2016] Ishida J, Toyama H, Matsumoto I, Asari S, Goto T, Terai S, et al. Second primary pancreatic ductal carcinoma in the remnant pancreas after pancreatotomy for pancreatic ductal carcinoma: High cumulative incidence rates at 5 years after pancreatotomy. *Pancreatology.* 2016;16(4):615-20.

[KANG2014] Kang MJ, Jang JY, Lee KB, Chang YR, Kwon W, Kim SW. Long-term prospective cohort study of patients undergoing pancreatotomy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for postoperative surveillance. *Ann Surg.* 2014;260(2):356-63.

[MARCHEGIANI2015] Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, Morales-Oyarvide V, Warshaw AL, Lillemoe KD, et al. Patterns of Recurrence After Resection of IPMN: Who, When, and How? *Ann Surg.* 2015;262(6):1108-14.

[SCHNELLDORFER2008] 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.* 2008;247(3):456-62.

[VANDENBROEK2009] Van den Broeck A, Sergeant G, Ectors N, Van Steenberghe W, Aerts R, Topal B. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Jun;35(6):600-4.

[WINTER2016] Winter JM, Jiang W, Basturk O, Mino-Kenudson M, Fong ZV, Tan WP, et al. Recurrence and Survival After Resection of Small Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm-associated Carcinomas (<20-mm Invasive Component): A Multi-institutional Analysis. *Ann Surg.* 2016;263(4):793-801.

#### Références question 62 et 63 :

[CONROY2011] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1817-25.

[CONROY2013] Conroy T, Gavoille C, Samalin E, Ychou M, Ducreux M. The role of the FOLFIRINOX regimen for advanced pancreatic cancer. *Curr Oncol Rep.* 2013;15(2):182-9.

[SHAIB2016] Shaib WL, Ip A, Cardona K, Alese OB, Maithel SK, Kooby D, et al. Contemporary Management of Borderline Resectable and Locally Advanced Unresectable Pancreatic Cancer. *Oncologist.* 2016;21(2):178-87.

## 14. COORDINATION ET GROUPE DE TRAVAIL

### 14.1. Coordination

Coordonnateur du label :

**SAUVANET Alain**, chirurgie digestive, CHU Beaujon, Clichy (ACHBT)

### 14.2. Groupe de travail

**Thématique 1 : Dépistage (coordonnatrice : REBOURS Vinciane)**

**BORIES Erwan**, hépato-gastroentérologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

**REBOURS Vinciane**, pancréatologie, gastroentérologie, CHU Beaujon, Clichy

**VULLIERME Marie-Pierre**, radiologie, CHU Beaujon, Clichy

**Thématique 2 : Diagnostic précoce (coordonnatrice : REBOURS Vinciane)**

**BORIES Erwan**, hépato-gastroentérologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

**REBOURS Vinciane**, pancréatologie, gastroentérologie, CHU Beaujon, Clichy

**VULLIERME Marie-Pierre**, radiologie, CHU Beaujon, Clichy

**Thématique 3 : Diagnostic positif (coordonnateur : KOCH Stéphane)**

**BELLE Arthur**, hépato-gastroentérologie, Hôpital Brabois (CHRU Nancy), Vandoeuvre-lès-Nancy

**GARCIA Stéphane**, anatomie pathologique, Hôpital Nord, Marseille

**KOCH Stéphane**, gastroentérologie, Hôpital Minjoz (CHRU Besançon), Besançon

**LUCIANI Alain**, radiologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil (SIAD)

**SAUVANET Alain**, chirurgie digestive, CHU Beaujon, Clichy

**WARTSKI Myriam**, médecine nucléaire, Hôpital Cochin, Paris

**Thématique 4 : Bilan d'extension (coordonnateur : TASU Jean-Pierre)**

**SAUVANET Alain**, chirurgie digestive, CHU Beaujon, Clichy

**TASU Jean-Pierre**, radiologie, imagerie médicale, Hôpital de la Milétrie (CHU Poitiers), Poitiers

**WAGNER Mathilde**, radiologie, imagerie médicale, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

**WARTSKI Myriam**, médecine nucléaire, Hôpital Cochin, Paris

**Thématique 5 : Traitement des symptômes obstructifs (coordonnateur : BORIES Erwan)**

**BORIES Erwan**, hépato-gastroentérologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

**RONOT Maxime**, radiologie, CHU Beaujon, Clichy

**SAUVANET Alain**, chirurgie digestive, CHU Beaujon, Clichy

**Thématique 6 : Traitement oncologique des formes localisées (coordonnateur : SCHWARZ Lilian)**

**CASSINOTO Christophe**, imagerie médicale, Hôpital Haut-Lévêque (CHU Bordeaux), Pessac

**CROS Jérôme**, anatomie pathologique, CHU Beaujon, Clichy

**HUGUET Florence**, oncologie, radiothérapie, Hôpital Tenon, Paris

**MICHEL Pierre**, hépato-gastroentérologie, Hôpital Charles Nicolle (CHU Rouen), Rouen

**SCHWARZ Lilian**, chirurgie digestive, Hôpital Charles Nicolle (CHU Rouen), Rouen

**TRUANT Stéphanie**, chirurgie digestive, Hôpital Claude Huriez (CHRU Lille), Lille

**VENDRELY Véronique**, oncologie, radiothérapie, Hôpital Haut-Lévêque (CHU Bordeaux), Pessac

**Thématique 7 : Chirurgie (coordonnateur : DELPERO Jean-Robert)**

**BUC Emmanuel**, chirurgie digestive, CHU Estaing (CHU Clermont-Ferrand), Clermont-Ferrand

**DELPERO Jean-Robert**, chirurgie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

**SAUVANET Alain**, chirurgie digestive, CHU Beaujon, Clichy

**SCHWARZ Lilian**, chirurgie digestive, Hôpital Charles Nicolle (CHU Rouen), Rouen

**TRUANT Stéphanie**, chirurgie digestive, Hôpital Claude Huriez (CHRU Lille), Lille

**Thématique 8 : Anatomie pathologique de la pièce opératoire (coordonnateur : CROS Jérôme)**

**BUC Emmanuel**, chirurgie digestive, CHU Estaing (CHU Clermont-Ferrand), Clermont-Ferrand

**CROS Jérôme**, anatomie pathologique, CHU Beaujon, Clichy

**GARCIA Stéphane**, anatomie pathologique, Hôpital Nord, Marseille

**Thématique 9 : Traitement adjuvant (coordonnatrice : DAHAN Laetitia)**

**BACHET Jean-Baptiste**, gastroentérologie, oncologie digestive, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

**DAHAN Laetitia**, gastroentérologie, oncologie digestive, Hôpital La Timone, Marseille

**FARSI Fadila**, cancérologie, Centre Léon Bérard, Lyon

**HUGUET Florence**, oncologie, radiothérapie, Hôpital Tenon, Paris

**VENDRELY Véronique**, oncologie, radiothérapie, Hôpital Haut-Lévêque (CHU Bordeaux), Pessac

**Thématique 10 : Traitement des formes métastatiques et des récives (coordonnatrice : DE LA FOUCHARDIERE Christelle)**

**BLANC Jean-Frédéric**, hépato-gastroentérologie, oncologie médicale, Hôpital Haut-Lévêque (CHU Bordeaux), Pessac

**CROISE-LAURENT Valérie**, imagerie médicale et radiodiagnostic, CHRU Nancy, Nancy

**DE LA FOUCHARDIERE Christelle**, oncologie médicale, Centre Léon Bérard, Lyon

**FARSI Fadila**, cancérologie, Centre Léon Bérard, Lyon

**HUGUET Florence**, oncologie, radiothérapie, Hôpital Tenon, Paris

**SCHWARZ Lilian**, chirurgie digestive, Hôpital Charles Nicolle (CHU Rouen), Rouen

**VENDRELY Véronique**, oncologie, Radiothérapie, Hôpital Haut-Lévêque (CHU Bordeaux), Pessac

**Thématique 11 : Surveillance oncologique (coordonnatrice : CROISE-LAURENT Valérie)**

**CROISE-LAURENT Valérie**, imagerie médicale et radiodiagnostic, CHRU Nancy, Nancy

**DAHAN Laetitia**, gastroentérologie, oncologie digestive, Hôpital La Timone, Marseille

**WARTSKI Myriam**, médecine nucléaire, Hôpital Cochin, Paris

### 14.3. Suivi du projet par l'INCa

**FERRAND Gabriel**, chargé de projets au Département Bonnes Pratiques (jusqu'en décembre 2018)

**DUPERRAY Marianne**, responsable du Département Bonnes Pratiques

**DAHAN Muriel**, directrice de la Direction des Recommandations et du Médicament (jusqu'en janvier 2019)

**VERMEL Christine**, responsable de la Mission qualité et conformité de l'expertise

## 15. RELECTEURS

Titre	Nom	Prénom	Spécialité	Etablissement / Cabinet	Ville
Dr	ALKOFER	Barbara	Chirurgien viscéral et digestif	Polyclinique du Parc	Caen
Dr	ANGLIVIEL	Benjamin	Chirurgien viscéral et digestif	Hôpital Saint Joseph Paris	Paris
Dr	ARTRU	Pascal	Hépatogastro-entérologue	Hôpital privé Jean Mermoz	Lyon
Pr	AYAV	Ahmet	Chirurgien viscéral et digestif	CHU	Nancy
Dr	BATON	Olivier	Chirurgien viscéral et digestif	Santé Atlantique	Saint Herblain
Dr	BERA	Géraldine	Médecin nucléaire	Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix	Paris
Dr	BIDEAU	Karine	Hépatogastro-entérologue	CH Quimper	Quimper
Dr	BOUDARIAT	Raphaël	Chirurgien viscéral et digestif	Hôpital Privé Jean Mermoz	Lyon
Dr	BOUHIER-LEPORRIER	Karine	Hépatogastro-entérologue	CHU	Caen
Dr	BOULHASSASS	Rabia	Gériatre	UCOG PACA Est CHU de Nice, Hôpital de Cimiez	Nice
Pr	BOURNET	Barbara	Hépatogastro-entérologue	CHU Rangueil	Toulouse
Dr	BOUTELOUP	Corinne	Nutritionniste	CHU ESTAING	Clermont-Ferrand
Dr	CARAI	Sébastien	Médecin nucléaire	CHP Saint-Grégoire	Rennes
Pr	CARRERE	Nicolas	Chirurgien viscéral et digestif	CHU de Toulouse	Toulouse
Dr	CHAUVENET	Marion	Hépatogastro-entérologue	CH Lyon sud/ CHU Lyon	Pierre Bénite
Dr	CHERBLANC	Violaine	Radiologue	Cabinet de radiologie du Dr Cuffia	Beaune
Pr	CONROY	Thierry	Oncologue médical	Institut de Cancérologie de Lorraine	Vandoeuvres-Nancy
Pr	CORIAT	Romain	Hépatogastro-entérologue	CHU Cochin	Paris
Dr	DE LAJARTE-THIROUARD	Anne-Sophie	Anatomocytologiste	Ouest Pathologie	Rennes
Dr	DOHAN	Anthony	Radiologue	AP-HP, Hôpital Cochin	Paris
Mme	DUBOIS	Eliane	IDE	Centre G F Leclerc	Dijon
Dr	EL YAAGOUBI	Yacine	Médecin nucléaire	Pôle Santé Léonard Vinci - Médecine Nucléaire Tourangelle	Chambray-lès-Tours
Pr	EVARD	Serge	Chirurgien viscéral et digestif	Institut Bergonié	Bordeaux
Pr	FABRE	Jean-Michel	Chirurgien viscéral et digestif	Hôpital Saint Eloi	Montpellier
Dr	FARNETI	Delphine	Oncologue médical	CHU Grenoble Alpes	Grenoble
Dr	FLAMEIN	Renaud	Chirurgien viscéral et digestif	Clinique du Millénaire	Montpellier
Mr	FLORI	Nicolas	Nutritionniste	ICM Val d'Aurelle (CRLCC)	Montpellier
Dr	FORESTIER	Julien	Hépatogastro-entérologue	Hôpital Edouard Herriot	Lyon
Dr	GALAIS	Marie-Pierre	Hépatogastro-entérologue	Centre François Baclesse	Caen
Dr	GARBIT	Vincent	Chirurgien viscéral et digestif	Infirmier protestante	Caluire
Pr	GAUJOUX	Sébastien	Chirurgien viscéral et digestif	Cochin APHP	Paris
Dr	GELSI	Eve	Hépatogastro-entérologue	CHU	Nice
Dr	GENES	Julien	Hépatogastro-entérologue	SCM Gastro Riom	Riom
Pr	GERMAIN	Adeline	Chirurgien viscéral et digestif	CHU Nancy	Vandoeuvres-Nancy
Dr	GUINET	François	Oncologue médical	CH Jean Bouveri	Montceau-les-Mines

Dr	HENNERESSE	Pierre-Emmanuel	Hépto-gastro-entérologue	CH Flers	Flers
Dr	HERVIEU	Valérie	Anatomocytologiste	HCL Lyon Bron Hopitaux Est	Bron
Dr	KASSIR	Radwan	Chirurgien viscéral et digestif	CHU St Denis de la Réunion	Saint Denis de la Réunion
Dr	LARDENOIS	Ségolène	Chirurgien viscéral et digestif	Clinique Claude Bernard	Metz
Dr	LE ROUX	Guillaume	Chirurgien viscéral et digestif	Clinique mutualiste de la porte de l'Orient	Lorient
Pr	LECOMTE	Thierry	Hépto-gastro-entérologue	CHU de Tours	Tours
Pr	LEWIN	Maité	Radiologue	Hôpital Paul Brousse, GH-Sud	Villejuif
Dr	LUPORSI	Elisabeth	Oncologue médical	CHR	Metz-Thionville
Dr	MACHAYEKHI	Jean-Pierre	Anatomocytologiste	Cabinet de Pathologie CYPATH	Guilherand-Granges
Dr	MAGNET	Marc	Médecin généraliste	HAD soins et Santé Lyon	Lyon
Pr	MANFREDI	Sylvain	Hépto-gastro-entérologue	CHU	Dijon
Pr	MILLET	Ingrid	Radiologue	CHU Lapeyronie	Montpellier
Dr	MOUCHEL	Yann	Chirurgien viscéral et digestif	Centre Hospitalier Bretagne Atlantique	Vannes
Dr	NAPOLEON	Bertrand	Hépto-gastro-entérologue	Hôpital privé Jean Mermoz	Lyon
Dr	NEUZILLET	Cindy	Hépto-gastro-entérologue	Institut Curie	Saint-Cloud
Mme	OLLITRAULT	Anne Marie	IDE	Hopital Pierre Le Damany	Lannion
Pr	PAILLAUD	Eléna	Gériatre	Hopital Européen Georges Pompidou	Paris
Pr	PENNA	Christophe	Chirurgien viscéral et digestif	Hôpital Bicêtre	Le Kremlin-Bicêtre
Dr	PINAQUY	Jean-Baptiste	Médecin nucléaire	CHU Bordeaux Haut Lévêque	Bordeaux
Dr	PORTALES	Fabienne	Oncologue médical	ICM	Montpellier
Dr	ROOS	Stephane	Chirurgien viscéral et digestif	Clinique Claude Bernard	Albi
Dr	ROTH	Gael	Hépto-gastro-entérologue	CHU Grenoble Alpes	Grenoble
Pr	SAVOYE-COLLET	Celine	Radiologue	Imagerie Médicale CHU Charles Nicolle	Rouen
Dr	SEVIN	Emmanuel	Oncologue médical	Centre Maurice Tubiana	Caen
Dr	SOUCHE	François-Régis	Chirurgien viscéral et digestif	CHU de Montpellier	Montpellier
Pr	TERRIS	Benoit	Anatomocytologiste	Hôpital Cochin	Paris
Dr	THIBAudeau	Emilie	Chirurgien viscéral et digestif	ICO René Gauducheau	Saint Herblain
Pr	THIBault	Ronan	Hépto-gastro-entérologue	Chu de Rennes	Rennes
Dr	VALATS	Jean-Christophe	Hépto-gastro-entérologue	CHU	Montpellier
Dr	VANBRUGGHE	Charles	Chirurgien viscéral et digestif	Centre Léon Bérard	Lyon
Dr	ZEMOUR	Johanna	Chirurgien viscéral et digestif	CHU Sud Réunion	Saint Pierre de la Réunion

## 16. PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE

Nombre de professionnels de santé sollicités : 126

Nombre de personnes ayant répondu : 70 (trois experts ont souhaité ne pas être cités). Le taux de réponse est donc de 55,6 %.

Voici la répartition des relecteurs par spécialité :

### 6. Spécialité

	Effectifs	% Obs.
Anatomo-cytopathologiste	4	5,7%
Chirurgien viscéral et digestif	22	31,4%
Gériatre	3	4,3%
Hépatogastro-entérologue	19	27,1%
IDE	2	2,9%
Interniste	2	2,9%
Médecin généraliste	1	1,4%
Médecin nucléaire	4	5,7%
Nutritionniste	2	2,9%
Oncologue médical	6	8,6%
Radiologue	5	7,1%
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100%</b>

**Réponses effectives : 70**  
**Taux de réponse : 100%**

**Non-réponse(s) : 0**  
**Modalités les plus citées : Chirurgien viscéral et digestif; Hépatogastro-entérologue; Oncologue médical**

Le tableau qui suit propose une synthèse des cotations par question. Le détail et la liste des commentaires sont présentés dans la partie « Évaluation des recommandations ».

	Accord sur argumentaire et conclusion (% Oui)	Accord avec la recommandation (moyenne (% note > 6))	Applicabilité de la recommandation (% Oui)
<b>Thématique 1 - Dépistage</b>			
Q1 - Quels sont les sujets ayant un surrisque d'adénocarcinome pancréatique ?	94,4	7,86 (88,9)	88,9
Q2 - Quel surrisque doit déclencher des mesures de dépistage ?			
Q3 - Quelles sont les indications d'une consultation d'oncogénétique ?			
<i>Les questions 1, 2 et 3 ont fait l'objet d'une évaluation groupée.</i>			
Q4 - Quelles sont les modalités de dépistage (examens à réaliser, périodicité) ?	94,4	8,00 (83,3)	83,3
Q5 - Quelles sont les limites d'une politique de dépistage ?	88,9	7,69 (88,9)	86,1

## Thématique 2 - Diagnostic précoce

Q6 - Quels sont les signes cliniques qui doivent faire évoquer un cancer du pancréas ?	92,3	8,08 (92,3)	92,3
Q7 - Dans quelles circonstances doit-on rechercher un cancer du pancréas chez un diabétique ? Quel bilan réaliser ?	84,6	7,87 (87,2)	87,2
Q8 - Dans quelles circonstances doit-on rechercher un cancer du pancréas chez un patient atteint de pancréatite chronique ? Quel bilan réaliser ?	94,9	7,51 (84,6)	89,7
Q9 - Dans quelles circonstances doit-on rechercher un cancer du pancréas chez un patient atteint de pancréatite aiguë ? Quel bilan réaliser ?	87,2	7,64 (82,1)	94,9

## Thématique 3 - Diagnostic positif

Q10 - Quelles doivent être les modalités (éléments de la demande, délai de réalisation, technique d'acquisition, éléments du compte rendu, ordre par rapport aux autres techniques) d'une TDM pour suspicion de tumeur du pancréas ?	97,8	8,33 (93,5)	93,5
Q11 - Quelle est la place du dosage du CA 19-9 sérique ? Y a-t-il une place pour les autres marqueurs circulants ?	87,0	8,00 (91,3)	93,5
Q12 - Quelles sont les indications de l'IRM dans le diagnostic positif de l'adénocarcinome pancréatique ?	87,0	7,48 (78,3)	84,8
Q13 - Quelles sont les indications et les modalités de l'échoendoscopie dans le diagnostic positif de l'adénocarcinome pancréatique (éléments de la demande, délai de réalisation, technique, éléments du compte rendu, ordre par rapport aux autres techniques) ?	87,0	7,50 (80,4)	93,5
Q14 - Quelles sont les indications de la biopsie et le site à biopsier ?	93,3	8,02 (86,7)	91,1
Q15 - Comment doit-être traité un prélèvement histo/cytologique ? Résultats et performance ?	100	6,36 (73,3)	82,2
Q16 - Que faire en cas de biopsie sous échoendoscopie négative ?	97,8	7,76 (88,9)	95,6
Q17 - Quels sont les diagnostics différentiels bénins ou malins ? Quand les suspecter, comment les confirmer ? Quelle est la place de la TEP dans le diagnostic différentiel ?	95,6	8,38 (93,3)	97,8
Q18 - Quel est l'ordre des examens le plus rationnel ?	82,2	7,18 (77,8)	88,9
Q19 - Que doit-on proposer au patient dès l'annonce de la maladie pour optimiser la réalisation des traitements et sa qualité de vie ? Évaluation des besoins (traitements symptomatiques, de soutien psychologique et social)		<b>QUESTION FINALEMENT NON TRAITÉE</b>	

## Thématique 4 - Bilan d'extension

Q20 - Avec quels examens et dans quel délai optimal faire un bilan d'extension d'un adénocarcinome du pancréas avant RCP ?	90,2	7,90 (87,8)	90,2
Q21 - Comment définir une maladie métastatique ? Comment compléter les explorations en cas de cancer métastatique sur les données de la TDM ?	97,6	8,17 (90,2)	97,6
Q22 - Comment définir un adénocarcinome résécable, de résécabilité limite, localement avancé ?	97,6	8,41 (92,7)	95,1
Q23 - Quelle est la place de la TEP-FDG dans la stadification initiale de l'adénocarcinome pancréatique ?	85,4	7,39 (73,2)	80,5
Q24 - Quelle est la place de la cœlioscopie exploratrice ?	100	8,05 (95,1)	95,1

Thématique 5 - Traitement des symptômes obstructifs			
Q25 - Quelles sont les indications du drainage biliaire avant chirurgie à visée curative ?	93,9	8,24 (90,9)	90,9
Q26 - Quelles doivent être les modalités techniques du drainage biliaire avant chirurgie à visée curative ?	93,9	8,21 (87,9)	97,0
Q27 - Quelles sont les indications du drainage biliaire avant traitement néo-adjuvant ou d'induction ?	97,0	8,33 (93,9)	90,9
Q28 - Quelles doivent être les modalités techniques du drainage biliaire avant traitement néo-adjuvant ou d'induction ?	100	8,21 (93,9)	93,9
Q29 - Quelles sont les indications et les modalités techniques du drainage biliaire en cas de traitement palliatif ?	96,9	8,09 (90,6)	87,5
Q30 - Quelles sont les indications d'un traitement endoscopique ou chirurgical d'une sténose duodénale ?	84,4	7,47 (81,3)	87,5
Q31 - Mécanismes et traitements des douleurs.	<i>QUESTION FINALEMENT NON TRAITÉE</i>		
Thématique 6 - Traitement oncologique des formes localisées			
Q32 - Faut-il un traitement préopératoire ? Si oui lequel, dans quel but, selon quelles modalités ?	90,9	7,55 (84,8)	90,9
Q33 - Quels sont les examens nécessaires à l'évaluation de la résecabilité secondaire ?	90,9	7,12 (84,8)	90,9
Q34 - Quels sont les critères autorisant une intervention à visée curative après traitement d'induction ?			
<i>Les questions 33 et 34 ont fait l'objet d'une évaluation groupée.</i>			
Q35 - Quelle prise en charge pour les atteintes localement avancées non résécables d'emblée ou non rendues résécables par le traitement d'induction ?	90,6	7,53 (84,4)	87,5
Thématique 7 - Chirurgie			
Q36 - Comment et dans quel délai préparer le patient à la chirurgie ?	88,6	6,8 (71,4)	88,6
Q37 - Quelles sont les contre-indications d'ordre général à la DPC et à la SPG ?	88,6	8,00 (85,7)	97,2
Q38 - Quelles sont les modalités techniques d'une DPC pour adénocarcinome ?	94,1	6,68 (73,5)	82,4
Q39 - Quelles sont les modalités techniques d'une SPG pour adénocarcinome ?	90,9	6,52 (72,7)	84,8
Q40 - Quelles sont les indications des résections vasculaires au cours d'une DPC et d'une SPG ?	93,9	7,12 (78,8)	87,9
Q41 - Quelles sont les indications de pancréatectomie totale et/ou de résection viscérale élargie au cours d'une pancréatectomie (côlon, estomac, rein, surrénale) ?	90,6	7,13 (78,1)	87,5
Q42 - Que faire en cas de découverte per-opératoire de métastase(s) hépatique(s), d'une carcinose péritonéale ou d'une extension ganglionnaire rétropéritonéale ?	90,6	6,78 (75)	84,4
Q43 - Y a-t-il des indications à la chirurgie palliative programmée ?	90,6	7,41 (84,4)	90,6
Q44 - Quels sont les items minimaux à faire figurer dans le compte rendu opératoire ?	96,8	7,23 (83,9)	87,1
Q45 - Évaluation des conséquences fonctionnelles de l'intervention.	80,6	7,94 (87,1)	96,8
Thématique 8 - Anatomie-pathologique de la pièce opératoire			
Q46 - Comment doit-être traitée la pièce opératoire par le chirurgien et par le pathologiste ?	82,6	6,43 (73,9)	87,0
Q47 - Quels sont les items minimaux à faire figurer dans le compte rendu anatomo-pathologique ?	91,3	6,96 (78,3)	78,3
Q48 - Quelle est la définition d'une résection R0 vs R1 ?	91,3	8,17 (91,3)	87,0

Q49 - Quelles sont les spécificités du CR anatomo-pathologique après traitement antitumoral préopératoire ?	100	7,96 (91,3)	87,0
---	-----	-------------	------

#### Thématique 9 - Traitement adjuvant

Q50 - Après résection à visée curative, quel est ou quels sont les standards actuels du traitement adjuvant ?	93,1	8,24 (93,1)	96,6
Q51 - Le caractère R0 ou R1 de la résection modifie-t-il les modalités du traitement adjuvant ?	100	8,24 (93,1)	96,6
Q52 - Dans quel délai le traitement adjuvant doit-il être débuté ? Quel bilan refaire avant le début du traitement ?	100	8,28 (93,1)	96,6
Q53 - Existe-t-il des biomarqueurs prédictifs de réponse ?	100	8,66 (96,6)	96,6
Q54 - Que faire s'il s'agit d'un autre type histologique (ampullome, cholangiocarcinome, autre carcinome pancréatique) sur la pièce opératoire ?	96,6	7,55 (82,8)	93,1

#### Thématique 10 - Traitement des formes métastatiques et des récidives

Q55 - En cas de forme métastatique, quel est ou quels sont les standards actuels du traitement systémique de première ligne ?	93,5	7,39 (80,6)	87,1
Q56 - En cas de progression tumorale, quels sont les critères déterminant le choix du traitement de seconde ligne ?	87,1	7,03 (74,2)	93,5
Q57 - Dans quelles circonstances un allègement thérapeutique est-il possible ?	93,3	7,27 (80,0)	96,7
Q58 - Y a-t-il des indications à la chirurgie et aux traitements ablatifs pour les récidives locorégionales et les formes métastatiques ?	90,0	6,63 (73,3)	83,3
Q59 - Quels doivent être les soins proposés à un patient à la phase palliative et en particulier pour optimiser la chimiothérapie palliative ?	96,7	7,9 (90,0)	96,7

#### Thématique 11 - Surveillance oncologique

Q60 - Quelles sont les modalités de surveillance après résection à visée curative ? Y a-t-il des circonstances où la surveillance doit adopter des modalités spécifiques ?	93,9	8,3 (93,9)	93,9
Q61 - Quelles sont les modalités de surveillance chez un patient survivant plus de 5 ans ?	93,9	8,21 (90,9)	93,9
Q62 - Quelles sont les modalités de suivi pour un cancer localement avancé ?	97,0	8,61 (97,0)	93,9
Q63 - Quelles sont les modalités de suivi pour un cancer métastatique ?			
<i>Les questions 62 et 63 ont fait l'objet d'une évaluation groupée.</i>			

Algorithme	Clarté algorithme (moyenne (% note > 6))	Applicabilité de la recommandation (% Oui)
Quel est l'ordre des examens le plus rationnel ? (Q18)	7,29 (67,9)	89,3

## 17. ANNEXES

### 17.1. Chirurgie : Question 40

#### Annexe 1 :

1. Classification des adénocarcinomes « borderline » et « localement avancés » selon le NCCN 2018

CRITERIA DEFINING RESECTABILITY STATUS<sup>1</sup>

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

1• Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et coll. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template : consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. Radiology 2014 ; 270 : 248-260.

2• Solid tumor contact may be replaced with increased hazy density/stranding of the fat surrounding the peri-pancreatic vessels (typically seen following néo-adjuvant therapy); this finding should be reported on the staging and follow-up scans. Decision on resectability status should be made in these patients, in consensus at multidisciplinary meetings/discussions.

“No randomized phase III trials have compared the approach of néo-adjuvant therapy in borderline resectable disease versus surgery without initial therapy, and the best regimens to use in the borderline néo-adjuvant setting are unknown. Although no high-level evidence supports its use, most NCCN Member Institutions now prefer an initial approach for patients with borderline resectable disease that involves néo-adjuvant therapy as opposed to immediate surgery. Several trials have shown that preoperative treatment of borderline resectable pancreatic adenocarcinoma can be effective and well-tolerated. For selected patients who appear technically resectable but have poor prognostic features (eg, markedly elevated CA 19-9 levels, large primary tumors, large regional lymph nodes, excessive weight loss, extreme pain), néo-adjuvant therapy can be considered after biopsy confirmation.”

2. Les recommandations récentes de l'ASCO sont plus restrictives. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update.

In : Khorana AA et al. J Clin Oncol. 2017 ; 35 : 2324-2328

**Recommendation 2.1:** Primary surgical resection of the primary tumor and regional lymph nodes is recommended for patients who meet all of the following criteria :

- no clinical evidence for metastatic disease,
- performance status and comorbidity profile appropriate for a major abdominal operation,
- no radiographic interface between primary tumor and mesenteric vasculature on high-definition cross-sectional imaging,
- a CA 19-9 level (in absence of jaundice) suggestive of potentially curable disease

(Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation : strong).

**Annexe 2 : International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. In : ISAJI S et al ; Pancreatology 18 (2018) 2-11**

Defined patients with BR-PDAC according to the three distinct dimensions: anatomical (A), biological (B), and conditional (C).

1. Anatomic factors include tumor contact with the superior mesenteric artery and/or celiac artery of less than 180° without showing stenosis or deformity, tumor contact with the common hepatic artery without showing tumor contact with the proper hepatic artery and/or celiac artery, and tumor contact with the superior mesenteric vein and/or portal vein including bilateral narrowing or occlusion without extending beyond the inferior border of the duodenum.

2. Biological factors include potentially resectable disease based on anatomic criteria but with clinical findings suspicious for (but unproven) distant metastases or regional lymph nodes metastases diagnosed by biopsy or positron emission tomography-computed tomography. This also includes a serum carbohydrate antigen (CA) 19-9 level more than 500 units/ml.

3. Conditional factors include the patients with potentially resectable disease based on anatomic and biologic criteria and with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 2 or more.

The definition of BR-PDAC requires one or more positive dimensions (e.g. A, B, C, AB, AC, BC or ABC).

The present definition acknowledges that resectability is not just about the anatomic relationship between the tumor and vessels, but that biological and conditional dimensions are also important.

International consensus of classification of BR PDAC based on anatomical definition using CT imagings including coronal and sagittal sections.

<b>Resectable: R</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SMV/PV: no tumor contact or unilateral narrowing</li> <li>• SMA, CA, CHA: no tumor contact</li> </ul>
<b>Borderline resectable: BR</b>	Subclassified according to SMV/PV involvement alone or arterial invasion.
BR-PV (SMV/PV involvement alone)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SMV/PV: tumor contact 180° or greater or bilateral narrowing/occlusion, not exceeding the inferior border of the duodenum.</li> <li>• SMA, CA, CHA: no tumor contact/invasion</li> </ul>
BR-A (arterial involvement)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SMA, CA: tumor contact of less than 180° without showing deformity/stenosis.</li> <li>• CHA: tumor contact without showing tumor contact of the PHA and/or CA.</li> </ul> <p>(The involvement of the aorta is categorized as unresectable. Presence of variant arterial anatomy is not taken into consideration )</p>
<b>Unresectable: UR</b>	Subclassified according to the status of distant metastasis
Locally advanced: LA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SMV/PV: bilateral narrowing/occlusion, exceeding the inferior border of the duodenum.</li> <li>• SMA, CA: tumor contact/invasion of 180 or more degree#.</li> <li>• CHA: tumor contact/invasion showing tumor contact/invasion of the PHA and/or CA.</li> <li>• AO: tumor contact or invasion</li> </ul>
Metastatic: M	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distant metastasis \$.</li> </ul>

SMV: superior mesenteric vein, PV: portal vein, SMA: superior mesenteric artery, CA: celiac artery, CHA: common hepatic artery, PHA: proper hepatic artery, #: In the cases with CA invasion of 180° or more without involvement of the aorta and with intact and uninvolved gastroduodenal artery thereby permitting a distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection (DP-CAR) [21], some members prefer this criteria to be in the BR-A category. \$: including macroscopic para aortic and extra abdominal lymph node metastasis.

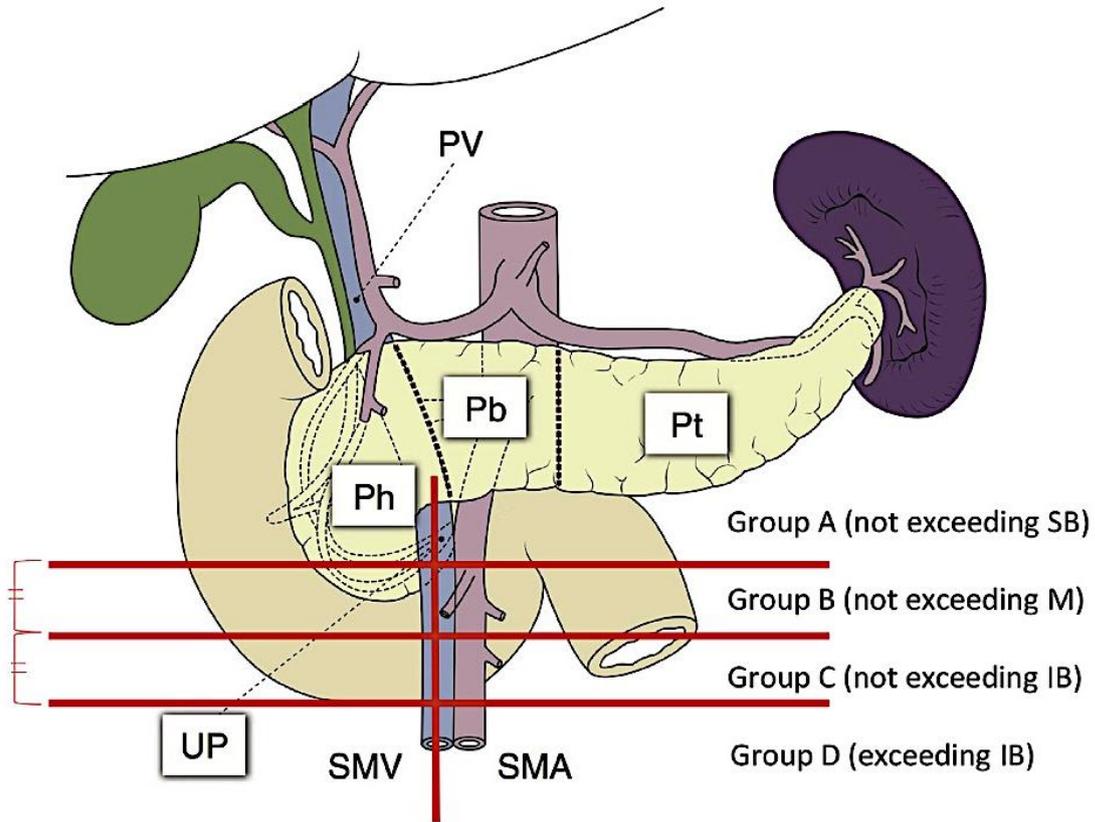


Fig. 2. Classification of the duodenal margin of SMV invasion. Group A: SMV invasion not exceeding the superior border of the duodenum (SB), Group B: SMV invasion not exceeding the middle of the duodenum (M), Group C: SMV invasion not exceeding the inferior border of the duodenum (IB), and Group D: SMV invasion exceeding the inferior border of the duodenum (IB). SMV: superior mesenteric vein, PV: portal vein, SMA: superior mesenteric artery, UP: uccinate process, Ph: pancreatic head, Pb: pancreatic body, Pt: pancreatic tail. Anatomical scheme of the pancreas in Japanese classification of pancreatic cancer 7th edition with modifications. (permission from Kanehara & Co., Ltd., Tokyo, Japan).

### Annexe 3 :

Méta-analyse des données histopathologiques de cancers du pancréas réséqués « d'emblée » ou après traitement néoadjuvant (35 études sélectionnées à partir de 9 031 publications).

Schorn S et al. The impact of néoadjuvant therapy on the histopathological features of pancreatic ductal adenocarcinoma - A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2017 ; 55 : 96-106.

#### Risques relatifs après traitement néoadjuvant

	RR	IC 95 %	p
T1/T2	2.87	1.52–5.42	0.001
T3/T4	0.78	0.69–0.89	0.0002
N0	2.14	1.85–2.46	0.00001
N+	0.59	0.53–0.65	< 0.00001
R0	1.13	1.08–1.18	< 0.00001
R1	0.66	0.58–0.76	< 0.00001
Pni	0.78	0.73–0.83	< 0.00001
Ly-vx-i	0.50	0.36–0.70	< 0.0001
Grade 3	0.82	0.71–0.94	0.005

Pni : perineural invasion ; Ly-vx-I : lymphovascular invasion

**Tableau 20 : Fréquence des résections veineuses associées aux pancréatectomies gauches dans la littérature.**

Auteur	n RV toutes RP*	RV et PG	% PG + PG
NAKAO et al. 2012	297	15	5 %
PAYE et al. 2015 £	435	33	7.5 %
OKABAYASHI et al. 2015	160	55	34 %
RAMACCIATO et al. 2016	406	87	21 %
ROSSO et al. 2013 ¥	-	18	32 %

RP\* : résections pancréatiques (DPC, DPT, PG)

£ 271 résections pancréatiques gauches ; RV : 33/271 : 12 %

¥ Série de pancréatectomies gauches selon la technique RAMPS

**Tableau 21 : Perméabilité des reconstructions veineuses après résection pour cancer ; littérature chronologique (ATT : anastomose termino-terminale ; PTFE : greffon prothétique).**

Auteur	RV	Reconstruction	Suivi moyen (mois)	Perméabilité (%) et médiane	Thromboses au cours de l'hospitalisation	Thromboses tardives
CHU 2010 *	33	PTFE	14	76 % 21 mois	3	5
KREPLINE ** 2014	43	tous types	13	91 % -	-	4
LIAO 2014 £	42	ATT	-	6 /12 mois 94 % - 86 %	-	5
	34	PTFE	-	6 / 12 mois 88 % - 83 %	1	5
FUJI 2015 §	197	ATT	-	-	3	18

\* Revue tri-centrique nord-américaine (1994-2009) ; (PTFE – diam. médian : 12mm (8-20) ; « annelés » dans 73 % des cas). Pas d'infection du greffon. Mortalité : 2 patients (6 %) dont 1 des 3 patients ayant eu une thrombose précoce.

\*\* suture (7,16 %), « patch » veineux saphène (9,21 %), anastomose termino-terminale (13,30 %), greffon jugulaire (14,33 %) ; tous les malades recevaient de l'aspirine ou une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ; 4 thromboses : 2 sous HBPM et 2 sous aspirine dans un délai médian de 72 jours (16-238).

£ Etude chinoise tri-centrique (2007-2012) ; 76 RV (65 pour ADKP). Une thrombose après PTFE survenant à J 4 était traitée par thrombolyse (héparine + urokinase). Le délai des thromboses tardives étaient de 3, 3, 5, 11 et 17 mois dans le groupe PTFE et de 4, 5, 8, 12 et 22 mois dans le groupe ATT. Morbidité : 29 % PTFE vs 33 % ATT ; mortalité : 3 % PTFE vs 7 % ATT (NS malgré PTFE pour des tumeurs plus volumineuses (p = 0,016), une durée opératoire plus longue (p < 0,001) et un saignement plus important (p = 0,04). Il n'y avait pas d'infection du greffon. Il n'y avait pas de différence de survie pour les 65 ADKP (29/65 PTFE et 36/65 ATT ; médiane 11 vs 12 mois ; survie à 1 et 3 ans : 36 % et 4 % vs 36 % et 9 % respectivement).

§ Série japonaise de 197 RV (197/810 pancréatectomies ; 2000-2014) ; perméabilité contrôlée tous les 4-6 mois afin d'évaluer le taux de sténoses anastomotiques secondaires sévères ( $\geq 70\%$  du calibre ; AUC = 0,83) ; 3 thromboses aiguës postopératoires immédiates : 2 réopérés (1 re-ATT ; 1 greffon veineux) ; 1 à J 10 traitée de façon conservatrice. A l'exclusion des 21 sténoses liées à une récurrence néoplasique précoce, 18 malades présentaient une sténose secondaire sévère, symptomatique dans 16 cas (ascites réfractaires : 9, encephalopathies : 4, et hémorragies gastrointestinales : 7 dont 2 traitées par « stent » porte et 1 par dérivation mesenterico-cave). L'analyse multivariée montrait comme facteurs indépendants de survenue d'une sténose sévère, la durée opératoire ( $\geq 520$  min ; HR = 15,24 ; IC 95 % : 3,75-104,4 ; p < 0,001) et la longueur de veine réséquée > 3 cm (HR = 5,96 ; IC 95 % : 1,8-22,7 ; p = 0,003). Cette étude suggérait qu'un greffon autologue pouvait réduire ce taux.

**Tableau 22 : Morbi-mortalité des résections veineuses (RV) au cours des duodéno-pancréatectomies céphaliques (DPC) : enquêtes nord-américaines (« American College of Surgeons - National Surgical Quality Improvement Program Database »).**

Auteur	période	n	RV	Morbidité	Mortalité
CASTLEBERRY2012*	2005-2009	3 582	281 (8 %)	40 % vs 33 %, OR = 1,36 ; p = 0,02	5,7 % vs 2,9 % OR = 2,1 ; p = 0,008
WORN12013	2000-2009	10 206	412 (4 %)	OR = 1,36, p = 0,008	6 % versus 2 % ¥ OR = 4,32 ; p < 0,001
BEANE2017	14 mois	1 414	194 (14 %)	47 % vs 44 % NS	3,6 % vs 1,5 % NS

\* risque « ajusté » de mortalité postopératoire

¥ scores de propension ajustés ; risque de complications intra-opératoires plus élevé : OR = 1,94, p = 0,001 ; mortalité et durées d'hospitalisation comparables pour l'ensemble des données mais la mortalité donnée dans le tableau est observée (paradoxalement) dans les hôpitaux à haut volume.

Les 3 enquêtes rapportent des durées opératoires plus longues et des quantités trans-fusionnelles plus importantes.

**Tableau 23 : Méta-analyses des résections veineuses (RV) au cours des duodéno-pancréatectomies pour cancer.**

Auteur	études	patients	RV	morbidité	mortalité	Survie 3 ans	Survie 5 ans
Zhou et coll. 2012 *	19	2 247	661	OR = 0,95 p = 0,67	OR = 1,19 p = 0,48	-	OR = 0,57 p = 0,06
Yu et coll. 2014 ¥	22	2 890	794	NS	NS	NS	OR = 0,69 p = 0,03
Giovinazzo et coll. 2016 £	27	9 005	1 587		RD <sup>f</sup> = 0,01 p = 0,02	HR = 1.48 P = 0,004	HR = 3,18 p < 0,001
Bell et al. 2017 \$	16	4 145	1 207		OR = 1,72 p = 0,04	-	HR = 0,20 P = 0,020

\* moins de fistules pancréatiques : OR = 0,53 (IC95 % : 0,35–0,79) ; p = 0,002

¥ moins de FP fistules pancréatiques : p = 0,01 ; groupe RV : tumeurs plus volumineuses (p < 0,001), N+ (p = 0,03), R1 (p < 0,001) ; R1 facteur négatif indépendant pour la survie à 2 ans (OR = 2.93, p < 0,001) et à 5 ans (OR = 4.25 ; P < 0,00002). Invasion histologique de la veine : facteur indépendant de mauvais pronostic (OR = 0,29 ; p = 0,004).

£ RD : « risk difference » ; groupe RV : résection R1/R2 : RD = 0,09 (IC95 % : 0,06-0,13) ; p < 0,001. Survies globales médianes groupe RV : 14.3 vs 19.5 mois ; p = 0,063.

\$ Groupe RV : résections R1 : OR = 1.59 (IC95 % : 1.35-1.86) ; p < 0,0001) ; tumeurs plus volumineuses (p = 0,030) ; taux d'invasions péri-nerveuses plus élevé (p = 0,009).





## 17.2.2.THEMATIQUE 2 : DIAGNOSTIC PRECOCE

### Équation 5 : équation de recherche pour la question clinique 6, sur la période 2007-2017

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp Pancreatic neoplasms/di	Sélection des articles portant sur le <b>diagnostic</b> du cancer du pancréas
2. Symptom Assessment/ 3. Physical Examination/ 4. clinical sign\$.tw. 5. or/2-4 6. 1 and 5	ET ( <b>l'examen clinique</b> OU <b>l'évaluation des symptômes</b> OU <b>les signes cliniques</b> ) du cancer du pancréas
7. editorial.pt. 8. letter.pt. 9. news.pt. 10. case reports.pt. 11. exp "in vitro techniques"/ 12. animal/ 13. or/7-12 14. 6 not 13 15. limit 14 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)	Un <b>filtre d'exclusion</b> a été utilisé pour ne pas capturer les études portant sur des mécanismes moléculaires, les études sur des techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas. Les recherches ont porté sur la littérature en langue française ou anglaise des 10 dernières années (2007-2017).

### Équation 6 : équation de recherche pour la question clinique 7, sur la période 2007-2017

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp Pancreatic neoplasms/di	Sélection des articles portant sur le <b>diagnostic</b> du cancer du pancréas
2. exp Diabetes Mellitus/ 3. 1 and 2	ET <b>diabète</b>
4. editorial.pt. 5. letter.pt. 6. news.pt. 7. case reports.pt. 8. exp "in vitro techniques"/ 9. animal/ 10. or/4-9 11. 3 not 10 12. limit 11 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)	Un <b>filtre d'exclusion</b> a été utilisé pour ne pas capturer les études portant sur des mécanismes moléculaires, les études sur des techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas. Les recherches ont porté sur la littérature en langue française ou anglaise des 10 dernières années (2007-2017).

### Équation 7 : équation de recherche pour la question clinique 8, sur la période 2007-2017

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp Pancreatic neoplasms/di	Sélection des articles portant sur le <b>diagnostic</b> du cancer du pancréas
2. Pancreatitis, Chronic/ 3. 1 and 2	ET <b>pancréatite chronique</b>
4. editorial.pt. 5. letter.pt. 6. news.pt. 7. case reports.pt. 8. exp "in vitro techniques"/ 9. animal/ 10. or/4-9 11. 3 not 10 12. limit 11 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)	Un <b>filtre d'exclusion</b> a été utilisé pour ne pas capturer les études portant sur des mécanismes moléculaires, les études sur des techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas. Les recherches ont porté sur la littérature en langue française ou anglaise des 10 dernières années (2007-2017).

## Équation 8 : équation de recherche pour la question clinique 9, sur la période 2007-2017

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp Pancreatic neoplasms/	Sélection des articles portant sur <b>le diagnostic</b> du cancer du pancréas
2. Pancreatitis, Acute Necrotizing/ 3. 1 and 2	ET <b>pancréatite aiguë</b>
4. editorial.pt. 5. letter.pt. 6. news.pt. 7. case reports.pt. 8. exp "in vitro techniques" / 9. animal/ 10. or/4-9 11. 3 not 10 12. limit 11 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)	Un <b>filtre d'exclusion</b> a été utilisé pour ne pas capturer les études portant sur des mécanismes moléculaires, les études sur des techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas. Les recherches ont porté sur la littérature en langue française ou anglaise des 10 dernières années (2007-2017).

### 17.2.3.THEMATIQUE 3 : DIAGNOSTIC POSITIF

#### Équation 9 : équation de recherche pour les questions cliniques 10 à 18, sur la période 2007-2017

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp *Pancreatic neoplasms/di	<b>Diagnostic</b> du cancer du pancréas
2. CA-19-9 Antigen/ 3. exp *Antigens, Neoplasm/ 4. exp *Tomography, X-Ray Computed/ or (compute\$ tomograph\$ or scan\$ or TDM or ct).ti.	
5. exp *Magnetic Resonance Imaging/ or (IRM or MRI or NMR or (magnetic adj1 resonance) or ((Tomography or imaging) adj MR)).ti. 6. Endosonography/ or ((echo adj1 endoscopy) or EUS).ti. 7. exp *Biopsy/ or (biops\$ or puncture\$).ti. 8. exp Image-Guided Biopsy/ 9. *Diagnosis, Differential/ 10. exp *Tomography, Emission-Computed/ or (CDET or coincidence or dual head or spect or scintigraphy or PET).tw. 11. or/2-9 12. 1 and 11	<b>Cancer du pancréas</b> (CA 19-9, autres marqueurs circulants, TDM, IRM, échoendoscopie, biopsie, diagnostic différentiel, TEP)
13. editorial.pt. 14. letter.pt. 15. news.pt. 16. case reports.pt. 17. exp "in vitro techniques"/ 18. animal/ 19. or/13-18 20. 12 not 19 21. limit 20 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)	Filtre <b>Exclusions</b> (études des mécanismes moléculaires, étude des techniques in vitro, études d'expérimentation animale, éditoriaux, lettres des revues, rapports de cas, limites de langues et dates)

#### 17.2.4.THEMATIQUE 4 : BILAN D'EXTENSION

##### Équation 10 : équation de recherche pour les questions cliniques 20 à 22, sur la période 2007-2017

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. ultrasonography/ 2. ultraso\$.ti. 3. sonograph\$.ti. 4. echograph\$.ti. 5. exp ultrasonography, doppler/ 6. ultrasonography, mammary/ 7. ultrasonography, interventional/ 8. or/1-7	Sélection des articles portant sur l' <b>échographie</b>
9. compute\$ tomograph\$.ti. 10. ct.ti. 11. hrct.ti. 12. scan\$.ti. 13. exp tomography, x-ray/ 14. or/9-13	OU le <b>TDM</b>
15. exp Magnetic Resonance Imaging/ 16. mri.ti. 17. 15 or 16 18. (us or ri or ra).fs. 19. 8 or 14 or 17 or 18	OU l' <b>IRM</b>
20. Neoplasm Staging/ 21. 19 and 20 22. *Neoplasm Staging/ 23. staging.ti. 24. (extent or infiltration or involvement or invasive\$).ti. 25. neoplasm invasiveness/di, us, ri, bl, ra 26. or/22-25 27. 21 or 26	ET le <b>bilan d'extension</b>
28. exp Pancreatic neoplasms/ 29. 27 and 28	ET le <b>cancer du pancréas</b>
30. editorial.pt. 31. letter.pt. 32. news.pt. 33. case reports.pt. 34. exp "in vitro techniques"/ 35. animal/ 36. or/30-35 37. 29 not 36 38. limit 37 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)	Un <b>filtre d'exclusion</b> a été utilisé pour ne pas capturer les études portant sur des mécanismes moléculaires, les études sur des techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas. Les recherches ont porté sur la littérature en langue française ou anglaise des 10 dernières années (2007-2017).

##### Équation 11 : équation de recherche pour la question clinique 23, sur la période 2007-2017

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Fluorodeoxyglucose F18.de. 2. (deoxyglucose or deoxy-glucose).tw. 3. (fludeoxyglucose or fluorodeoxyglucose or fluoro-d-glucose or fluorodeoxy-glucose or fluoro-2-deoxy-d-glucose).tw. 4. 18fluorodeoxyglucose.tw. 5. fdg\$.tw. 6. 18fdg.tw. 7. or/1-6	Sélection des articles portant sur le <b>Fluorodésoxyglucose (18F)</b>
8. pet\$.tw. 9. exp tomography emission-computed/ 10. positron emission tomograph\$.tw. 11. (CDET or coincidence or dual head or spect or scintigraphy).tw. 12. Gamma cameras.de. 13. ri.fs. 14. or/8-13	ET la <b>TEP</b>
15. editorial.pt.	Un <b>filtre d'exclusion</b> a été utilisé pour ne pas capturer les études portant sur

16. letter.pt. 17. news.pt. 18. exp "in vitro techniques"/ 19. Case Reports.pt. 20. animal/ 21. or/15-20	des mécanismes moléculaires, les études sur des techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas.
22. exp "sensitivity and specificity"/ 23. exp "diagnostic errors"/ 24. reproducibility of results.de. 25. comparative study/ 26. single-blind method/ 27. evaluation studies.pt. 28. compar\$.ti. 29. versus.ti. 30. value.ti. 31. assess\$.ti. 32. validation studies.pt. 33. predict\$.ti. 34. accuracy.ti. 35. reproducibility.ti. 36. efficiency.ti. 37. reliability.ti. 38. correlat\$.ti. 39. or/22-38	ET les <b>études diagnostiques</b>
40. exp pancreatic neoplasms/ 41. ((pancréas or pancreatic) and (neoplasm\$1 or carcinoma\$1 or cancer\$1 or adenocarcinoma\$1 or tumor\$1 or tumour\$1)).ti. 42. 40 or 41 43. 7 and 14 and 39 and 42 44. 43 not 21	ET le <b>cancer du pancréas</b>
45. limit 44 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)	Les recherches ont porté sur la littérature en langue française ou anglaise des 10 dernières années (2007-2017).
46. meta-analysis.pt. 47. meta-analy\$.ti. 48. metaanaly\$.ti. 49. (systematic adj3 overview\$).tw. 50. (systematic adj3 review\$).tw. 51. (quantitative adj3 overview\$).tw. 52. (quantitative adj3 review\$).tw. 53. or/46-52 54. 45 and 53	Ce module de recherche permet d'identifier les <b>synthèses méthodiques</b> (méta-analyses et revues systématiques)
55. clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ 56. (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii).pt.  57. (phase I or phase 1 or phase II or phase 2).ti.  58. or/55-57 59. 45 and 58 60. clinical trials, phase iii as topic/ 61. clinical trial, phase iii.pt. 62. (phase III or phase 3).ti. 63. 60 or 61 or 62 64. 45 and 63	Ce module de recherche permet d'identifier les <b>essais cliniques</b> (toute phase)

### Équation 12 : équation de recherche pour la question clinique 24, sur la période 2007-2017

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp pancreatic neoplasms/ 2. ((pancréas or pancreatic) and (neoplasm\$1 or carcinoma\$1 or cancer\$1 or adenocarcinoma\$1 or tumor\$1 or tumour\$1)).ti. 3. 1 or 2	Sélection des articles portant sur le <b>cancer du pancréas</b>
4. exp Laparoscopy/ or laparoscop\$.tw. 5. 3 and 4	ET la <b>laparoscopie</b>
6. editorial.pt. 7. letter.pt. 8. news.pt.	Un <b>filtre d'exclusion</b> a été utilisé pour ne pas capturer les études portant sur des mécanismes moléculaires, les études sur des techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de

#### RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

ACHBT ► Conduites à tenir devant des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas ► THÉSAURUS

<p>9. case reports.pt.  10. exp "in vitro techniques"/  11. animal/  12. or/6-11  13. 5 not 12  14. limit 13 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)  15. *Neoplasm Staging/  16. staging.ti.  17. (extent or infiltration or involvement or invasive\$).ti.  18. neoplasm invasiveness/di, us, ri, bl, ra  19. or/15-18  20. 14 and 19</p>	<p>cas. Les recherches ont porté sur la littérature en langue française ou anglaise des 10 dernières années (2007-2017)</p>
<p>21. meta-analysis.pt.  22. meta-analy\$.ti.  23. metaanaly\$.ti.  24. (systematic adj3 overview\$).tw.  25. (systematic adj3 review\$).tw.  26. (quantitative adj3 overview\$).tw.  27. (quantitative adj3 review\$).tw.  28. or/21-27  29. 20 and 28</p>	<p><b>ET le bilan d'extension</b></p> <p>Ce module de recherche permet d'identifier les <b>synthèses méthodiques</b> (méta-analyses et revues systématiques)</p>
<p>30. clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/  31. (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii).pt.    32. (phase I or phase 1 or phase II or phase 2).ti.    33. or/30-32  34. 20 and 33  35. clinical trials, phase iii as topic/  36. clinical trial, phase iii.pt.  37. (phase III or phase 3).ti.  38. 35 or 36 or 37  39. 20 and 38</p>	<p>Ce module de recherche permet d'identifier les <b>essais cliniques</b> (toutes phases)</p>

### 17.2.5.THEMATIQUE 5 : TRAITEMENT DES SYMPTOMES OBSTRUCTIFS

#### Équation 13 : équation de recherche pour les questions cliniques 25 à 29, sur la période juin 2007- janvier 2018

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp Pancreatic Neoplasms/ 2. *Drainage/ or biliary drainage.tw. 3. 1 and 2 4. editorial.pt. 5. letter.pt. 6. news.pt. 7. case reports.pt. 8. exp "in vitro techniques"/ 9. animal/ 10. or/4-9 11. 3 not 10 12. limit 11 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)	Sélection des articles portant sur le <b>drainage biliaire ET le cancer du pancréas</b>  Un <b>filtre d'exclusion</b> a été utilisé pour ne pas capturer les études portant sur des mécanismes moléculaires, les études sur des techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas. Les recherches ont porté sur la littérature en langue française ou anglaise des 10 dernières années (2007-2017).

#### Équation 14 : équation de recherche pour la question clinique 30, sur la période juin 2007- janvier 2018

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp Pancreatic Neoplasms/ 2. Duodenal Obstruction/ or duodenal stenosis.tw. 3. 1 and 2 4. editorial.pt. 5. letter.pt. 6. news.pt. 7. case reports.pt. 8. exp "in vitro techniques"/ 9. animal/ 10. or/4-9 11. 3 not 10 12. limit 11 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)	Sélection des articles portant sur la <b>sténose duodénale ET le cancer du pancréas</b>  Un <b>filtre d'exclusion</b> a été utilisé pour ne pas capturer les études portant sur des mécanismes moléculaires, les études sur des techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas. Les recherches ont porté sur la littérature en langue française ou anglaise des 10 dernières années (2007-2017).

## 17.2.6.THEMATIQUE 6 : TRAITEMENT ONCOLOGIQUE DES FORMES LOCALISEES

### Équation 15 : équation de recherche pour les questions cliniques 32 à 34, sur la période 2007-2017

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp *Pancreatic Neoplasms/ 2. (néoadjuvant or preoperative or (pre adj1 operative) or "(neo)adjuvant").ti or induction adj2 therapy.ti. 3. Néoadjuvant Therapy/ 4. 2 or 3 5. 1 and 4 6. editorial.pt. 7. letter.pt. 8. news.pt. 9. case reports.pt. 10. exp "in vitro techniques"/ 11. animal/ 12. or/6-11 13. 5 not 12 14. limit 13 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)	<p>Sélection des articles portant sur le <b>(traitement néoadjuvant OU le traitement d'induction) ET le cancer du pancréas</b></p> <p>Un <b>filtre d'exclusion</b> a été utilisé pour ne pas capturer les études portant sur des mécanismes moléculaires, les études sur des techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas. Les recherches ont porté sur la littérature en langue française ou anglaise des 10 dernières années (2007-2017).</p>

### Équation 16 : équation de recherche sur la place des biomarqueurs prédictifs de réponse pour les questions cliniques 32 à 34, sur la période 2007-2017

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp Pancreatic Neoplasms/ 2. Néoadjuvant Therapy/ or (néoadjuvant or preoperative or (pre adj1 operative) or "(neo)adjuvant").ti. 3. 1 and 2 4. exp Biomarkers, Tumor/ 5. 3 and 4 6. editorial.pt. 7. letter.pt. 8. news.pt. 9. case reports.pt. 10. exp "in vitro techniques"/ 11. animal/ 12. or/6-11 13. 5 not 12 14. limit 13 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)	<p>Sélection des articles portant sur le <b>(traitement néoadjuvant OU le traitement d'induction) ET le cancer du pancréas ET les biomarqueurs tumoraux</b></p> <p>Un <b>filtre d'exclusion</b> a été utilisé pour ne pas capturer les études portant sur des mécanismes moléculaires, les études sur des techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas. Les recherches ont porté sur la littérature en langue française ou anglaise des 10 dernières années (2007-2017).</p>
15. meta-analysis.pt. 16. meta-analy\$.ti. 17. metaanaly\$.ti. 18. (systematic adj3 overview\$).tw. 19. (systematic adj3 review\$).tw. 20. (quantitative adj3 overview\$).tw. 21. (quantitative adj3 review\$).tw. 22. or/15-21 23. clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ 24. (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii).pt. 25. (phase I or phase 1 or phase II or phase 2).ti. 26. 23 or 24 or 25 27. clinical trials, phase iii as topic/ 28. clinical trial, phase iii.pt. 29. (phase III or phase 3).ti. 30. 27 or 28 or 29 31. 14 and 22 32. 14 and 26 33. 14 and 30	<p>Ce module de recherche permet d'identifier les <b>synthèses méthodiques</b> (méta-analyses et revues systématiques)</p> <p>Ce module de recherche permet d'identifier les <b>essais cliniques</b> (toute phase)</p>

### Équation 17 : Equation de recherche pour la question clinique 35, sur la période 2007-2017

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp *Pancreatic Neoplasms/th, dt, rt 2. (locally advanced or unresectable).ti. 3. 1 and 2 4. editorial.pt. 5. letter.pt. 6. news.pt. 7. case reports.pt. 8. exp "in vitro techniques"/ 9. animal/ 10. or/4-9 11. 3 not 10 12. limit 11 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)	Sélection des articles portant sur les <b>traitements</b> ET les <b>formes avancées ou non résécables</b> de cancer du pancréas  Un <b>filtre d'exclusion</b> a été utilisé pour ne pas capturer les études portant sur des mécanismes moléculaires, les études sur des techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas. Les recherches ont porté sur la littérature en langue française ou anglaise des 10 dernières années (2007-2017).
13. meta-analysis.pt. 14. meta-analy\$.ti. 15. metaanaly\$.ti. 16. (systematic adj3 overview\$).tw. 17. (systematic adj3 review\$).tw. 18. (quantitative adj3 overview\$).tw. 19. (quantitative adj3 review\$).tw. 20. or/13-19 21. 12 and 20	Ce module de recherche permet d'identifier les <b>synthèses méthodiques</b> (méta-analyses et revues systématiques)

### Équation 18 : équation de recherche pour la question clinique 35 (sous-thématique nouvelles modalités des traitements des formes non opérables - électroporation et radiofréquence), période de recherche 2007-2017

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp Pancreatic neoplasms/ 2. (locally advanced or unresectable).ti. 3. 1 and 2 4. exp Électroporation/ or Catheter ablation/	Sélection des articles portant sur les <b>formes localement avancées ou non résécables</b> de cancer du pancréas
5. (electroporation or radiofrequency ablation\$).ti. 6. 4 or 5 7. 3 and 6	ET les techniques d'ablation par <b>électroporation</b> ou par <b>radiofréquence</b>
8. editorial.pt. 9. letter.pt. 10. news.pt. 11. case reports.pt. 12. exp "in vitro techniques"/ 13. animal/ 14. or/8-13 15. 7 not 14 16. limit 15 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)	Un <b>filtre d'exclusion</b> a été utilisé pour ne pas capturer les études portant sur des mécanismes moléculaires, les études sur des techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas. Les recherches ont porté sur la littérature en langue française ou anglaise des 10 dernières années (2007-2017).

## 17.2.7.THEMATIQUE 7 : CHIRURGIE

### Équation 19 : Equation de recherche pour les questions cliniques 36 à 41, sur la période 2007-2017

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp *Pancreatic Neoplasms/su	Sélection des articles portant sur <b>la chirurgie</b> du cancer du pancréas
2. *Pancreatectomy/mt, ut 3. *Pancreaticoduodenectomy/mt, ut 4. 2 or 3 5. 1 and 4	ET (la <b>pancréatectomie</b> OU la <b>duodénopancréatectomie</b> )
6. editorial.pt. 7. letter.pt. 8. news.pt. 9. case reports.pt. 10. exp "in vitro techniques"/ 11. animal/ 12. or/6-11 13. 5 not 12 14. limit 13 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)	Un <b>filtre d'exclusion</b> a été utilisé pour ne pas capturer les études portant sur des mécanismes moléculaires, les études sur des techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas. Les recherches ont porté sur la littérature en langue française ou anglaise des 10 dernières années (2007-2017).

### Équation 20 : Equation de recherche pour les questions cliniques 42 à 44, sur la période 2007-2017

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp *Pancreatic Neoplasms/su	Sélection des articles portant sur <b>la chirurgie</b> du cancer du pancréas
2. exp Liver neoplasms/sc or ((liver or hepatic) adj metasta\$.ti. 3. Retroperitoneal Neoplasms/sc [Secondary]	ET (les <b>métastases hépatiques</b> OU les <b>néoplasmes péritonéaux/rétropéritonéaux</b> OU le <b>traitement palliatif</b> ) du cancer du pancréas
4. Peritoneal Neoplasms/sc [Secondary] 5. *Palliative Care/ 6. 2 or 3 or 4 or 5 7. 1 and 6	
6. editorial.pt. 7. letter.pt. 8. news.pt. 9. case reports.pt. 10. exp "in vitro techniques"/ 11. animal/ 12. or/6-11 13. 5 not 12 14. limit 13 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)	Un <b>filtre d'exclusion</b> a été utilisé pour ne pas capturer les études portant sur des mécanismes moléculaires, les études sur des techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas. Les recherches ont porté sur la littérature en langue française ou anglaise des 10 dernières années (2007-2017).

### Équation 21 : Equation de recherche pour la question clinique 45, sur la période 2007-2017

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Pancreatectomy/ae	Sélection des articles portant sur <b>les effets indésirables</b> OU <b>les complications de la pancréatectomie</b>
2. Quality of Life/ or supportive car\$.ti. 3. exp *Patient Care/ 4. Pain Management/ or exp Pain/de, dt, et 5. Nutritional Status/ or Exocrine Pancreatic Insufficiency/ 6. or/2-5 7. 1 and 6	ET (la <b>qualité de vie</b> OU <b>les soins de support</b> OU <b>les soins du patient</b> OU <b>la douleur</b> OU <b>le statut nutritionnel</b> OU <b>l'insuffisance pancréatique exocrine</b> )
8. editorial.pt. 9. letter.pt. 10. news.pt. 11. case reports.pt. 12. exp "in vitro techniques"/ 13. animal/	Un <b>filtre d'exclusion</b> a été utilisé pour ne pas capturer les études portant sur des mécanismes moléculaires, les études sur des techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas. Les recherches ont porté sur la littérature en langue française ou anglaise des 10 dernières années (2007-2017).

14. or/8-13	
15. 7 not 14	
16. limit 15 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)	
17. meta-analysis.pt.	
18. meta-analy\$.ti.	
19. metaanaly\$.ti.	
20. (systematic adj3 overview\$).tw.	Ce module de recherche permet d'identifier les <b>synthèses méthodiques</b> (méta-analyses et revues systématiques)
21. (systematic adj3 review\$).tw.	
22. (quantitative adj3 overview\$).tw.	
23. (quantitative adj3 review\$).tw.	
24. or/17-23	
25. clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/	
26. (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii).pt.	
27. (phase I or phase 1 or phase II or phase 2).ti.	
28. or/25-27	
29. clinical trials, phase iii as topic/	Ce module de recherche permet d'identifier les <b>essais cliniques</b> (toutes phases)
30. clinical trial, phase iii.pt.	
31. (phase III or phase 3).ti.	
32. or/29-31	
33. 16 and 24	
34. 16 and 28	
35. 16 and 32	

## 17.2.8.THEMATIQUE 8 : ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA PIECE OPERATOIRE

### Équation 22 : équation de recherche pour les questions cliniques 46 à 49, sur la période 2007-2017

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp *Pancreatic Neoplasms/su, pa	Sélection des articles portant sur <b>la chirurgie OU la pathologie</b> du cancer du pancréas
2. (Anatomo-pathology or (surgical adj3 report) or pathologic anatomy).ti.	
3. (R1 resection or R0 resection).tw.	ET sur <b>les standards (de chirurgie OU d'anatomie pathologique OU de résection)</b>
4. Pathology, Surgical/st	
5. 2 or 3 or 4	
6. 1 and 5	
7. editorial.pt.	
8. letter.pt.	
9. news.pt.	
10. case reports.pt.	
11. exp "in vitro techniques"/	Un <b>filtre d'exclusion</b> a été utilisé pour ne pas capturer les études portant sur des mécanismes moléculaires, les études sur des techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas. Les recherches ont porté sur la littérature en langue française ou anglaise des 10 dernières années (2007-2017).
12. animal/	
13. or/7-12	
14. 6 not 13	
15. limit 14 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)	

### 17.2.9.THEMATIQUE 9 : TRAITEMENT ADJUVANT

#### Equation 23 : équation de recherche pour les questions 50 à 54

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp *Pancreatic Neoplasms/ 2. Pancreatectomy/ or (resect\$ or postoperative).ti. 3. 1 and 2	Sélection des articles portant sur <b>la chirurgie</b> du cancer du pancréas
4. Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/tu [Therapeutic Use] 5. Chemoradiotherapy, Adjuvant/ 6. exp Antineoplastic Agents/tu 7. Chemotherapy, Adjuvant/ 8. or/4-7 9. 3 and 8	ET la <b>chimiothérapie adjuvante</b> du cancer du pancréas
10. exp Prognosis/ 11. exp Treatment Outcome/ 12. Standard of Care/ 13. exp Biomarkers, Tumor/an 14. or/10-13 15. 9 and 14	ET (le <b>pronostic</b> OU le <b>résultat du traitement</b> OU le <b>standard de soins</b> OU les <b>analyses de biomarqueurs tumoraux</b> )
16. exp Pancreatic Neoplasms/dt, th 17. 2 and 14 and 16 18. 15 or 17	ET (les <b>thérapies</b> OU <b>traitements médicamenteux</b> ) du cancer du pancréas
19. editorial.pt. 20. letter.pt. 21. news.pt. 22. case reports.pt. 23. exp "in vitro techniques"/ 24. animal/ 25. or/19-24 26. 18 not 25 27. limit 26 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)	Un <b>filtre d'exclusion</b> a été utilisé pour ne pas capturer les études portant sur des mécanismes moléculaires, les études sur des techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas. Les recherches ont porté sur la littérature en langue française ou anglaise des 10 dernières années (2007-2017).

## 17.2.10. THEMATIQUE 10 : TRAITEMENT DES FORMES METASTATIQUES ET DES RECIDIVES

### Équation 24 : équation de recherche pour les questions cliniques 55 à 58, sur la période 2007-2017

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp Pancreatic Neoplasms/dt, su, th	<b>Cancer du pancréas</b> (traitements médicamenteux, chirurgie, traitements)
2. exp palliative care/ 3. sc.fs. 4. exp neoplasm metastasis/ 5. (metastatic or palliative or unresectable or inoperable or stage IV).tw. 6. non metastatic.ti. 7. or/2-5 8. 7 not 6 9. 1 and 8	<b>Métastases</b>
10. Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ 11. drug therapy/ or drug therapy, combination/	<b>Traitement adjuvant</b> (chimiothérapie, combinaison de traitements)
12. exp Combined Modality Therapy/ 13. or/10-12 14. *Pancreatectomy/ 15. 9 and 14	<b>Chirurgie</b> (pancréatectomie]
16. ((primary or initial) adj2 (management or therap\$ or treatment\$ or chemotherap\$)).ti, ab. 17. (first adj1 line).ti, ab. 18. 16 or 17 19. (second adj1 line).ti, ab. 20. (second\$ adj2 (management or therap\$ or treatment\$ or chemotherap\$)).ti, ab. 21. 19 or 20 22. 18 or 21 23. 9 and 13 and 22 24. 15 or 23	<b>Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne</b>
25. editorial.pt. 26. letter.pt. 27. news.pt. 28. case reports.pt. 29. exp "in vitro techniques"/ 30. animal/ 31. or/25-30 32. 24 not 31 33. limit 32 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)	<b>Filtre Exclusions</b> (études des mécanismes moléculaires, étude des techniques in vitro, études d'expérimentation animale, éditoriaux, lettres des revues, rapports de cas, limites de langues et dates)
	<b>Traitement de 2<sup>nde</sup> ligne</b>

### Équation 25 : équation de recherche pour la question clinique 59, sur la période 2007-2017

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp *Pancreatic Neoplasms/th, co, dt	Sélection des articles portant sur <b>(les thérapies OU les complications OU les traitements médicamenteux)</b> du cancer du pancréas
2. Quality of Life/ or supportive car\$.ti. 3. exp *Patient Care/ 4. Pain Management/ or exp Pain/de, dt, et 5. Nutritional Status/ 6. *Palliative Care/ or *Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ae 7. or/2-6 8. 1 and 7	ET (sur <b>la qualité de vie OU les soins de support OU les soins du patient OU la douleur OU la gestion des effets indésirables et complications de la chimiothérapie OU le statut nutritionnel OU les soins palliatifs</b> ) du cancer du pancréas
9. editorial.pt. 10. letter.pt. 11. news.pt. 12. case reports.pt. 13. exp "in vitro techniques"/ 14. animal/ 15. or/9-14 16. 8 not 15	Un <b>filtre d'exclusion</b> a été utilisé pour ne pas capturer les études portant sur des mécanismes moléculaires, les études sur des techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas. Les recherches ont porté sur la littérature en langue française ou anglaise des 10 dernières années (2007-2017).

#### RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

ACHBT ► Conduites à tenir devant des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas ► THÉSAURUS

17. limit 16 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)

18. meta-analysis.pt.

19. meta-analy\$.ti.

20. metaanaly\$.ti.

21. (systematic adj3 overview\$).tw.

Ce module de recherche permet d'identifier les **synthèses méthodiques** (méta-analyses et revues systématiques)

22. (systematic adj3 review\$).tw.

23. (quantitative adj3 overview\$).tw.

24. (quantitative adj3 review\$).tw.

25. or/18-24

26. clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/

27. (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii).pt.

28. (phase I or phase 1 or phase II or phase 2).ti.

29. or/26-28

30. clinical trials, phase iii as topic/

Ce module de recherche permet d'identifier les **essais cliniques** (toutes phases)

31. clinical trial, phase iii.pt.

32. (phase III or phase 3).ti.

33. or/30-32

34. 17 and 25

35. 17 and 29

36. 17 and 33

## 17.2.11. THEMATIQUE 11 : SURVEILLANCE ONCOLOGIQUE

### Équation 26 : équation de recherche pour les questions cliniques 60 à 63, sur la période 2007-2017

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. exp *Pancreatic Neoplasms/th, pa 2. (di or us or ri or bl or ra).fs. 3. (metastas\$ or recurren\$).ti. or sc.fs. 4. disease progression/ or exp neoplasm metastasis/ or neoplasm recurrence, local/ 5. 3 or 4 6. 2 and 5 7. prospective studies/ 8. follow-up studies/ 9. (follow up or followup or following up).tw.  10. surveillance.tw. 11. monitor\$.tw. 12. (7 or 8) and (9 or 10 or 11) 13. surveillance.ti. 14. *Follow-Up Studies/ 15. (follow up or following up).ti. 16. monitor\$.ti. 17. *disease progression/bl, ri, ra, us, di or *neoplasm recurrence, local/bl, ri, ra, us, di or exp neoplasm metastasis/bl, ri, ra, us, di 18. or/13-17 19. 6 or 12 or 18 20. 1 and 19 21. editorial.pt. 22. letter.pt. 23. news.pt. 24. case reports.pt. 25. exp "in vitro techniques"/ 26. animal/ 27. or/21-26 28. 20 not 27 29. limit 28 to (human and (english or french) and yr=2007-2017)	Sélection des articles portant sur <b>les traitements</b> OU <b>la pathologie</b> du cancer du pancréas  ET (les <b>examens d'imagerie</b> OU les <b>examens sanguins</b> OU les <b>métastases</b> OU les <b>cancers secondaires</b> OU la <b>progression tumorale</b> OU la <b>réurrence de la maladie</b> )  ET (les <b>études prospectives</b> OU les <b>études de suivi</b> )  Un <b>filtre d'exclusion</b> a été utilisé pour ne pas capturer les études portant sur des mécanismes moléculaires, les études sur des techniques in vitro, les études d'expérimentation animale, les éditoriaux, les lettres des revues, les rapports de cas. Les recherches ont porté sur la littérature en langue française ou anglaise des 10 dernières années (2007-2017).

---

**/Thésaurus**

**CONDUITES À TENIR DEVANT DES PATIENTS ATTEINTS  
D'ADÉNOCARCINOME DU PANCRÉAS**



52, avenue André Morizet  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00  
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'Institut national du cancer  
Tous droits réservés - Siren 185 512 777

Conception : INCa  
ISSN 2104-953X

ISBN : 978-2-37219-484-6  
ISBN net : 978-2-37219-485-3

DEPÔT LÉGAL SEPTEMBRE 2019

Pour plus d'informations  
**e-cancer.fr**

