

UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Etat des lieux de la prise en charge de l'adénocarcinome  
pancréatique borderline ou localement avancé en France :  
résultats préliminaires du *snapshot* PALASS (*Pancreas  
borderline And Locally Advanced Snapshot Study*)**

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2023  
à 18H00 au Pôle Formation

**Par Aline ZHANG**

---

**JURY**

**Président :**

Madame le Professeur Stéphanie TRUANT

**Assesseurs :**

Monsieur le Professeur Johan GAGNIERE

Madame le Docteur Anne PLOQUIN

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Docteur Mehdi EL AMRANI

---

# Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.











# Sigles

<b>ADKp</b>	Adénocarcinome Pancréatique
<b>AHC</b>	Artère Hépatique Commune
<b>AHP</b>	Artère Hépatique Propre
<b>AMS</b>	Artère Mésentérique Supérieure
<b>BLPC</b>	<i>BorderLine Pancreatic Cancer</i>
<b>CA 19-9</b>	<i>Carbohydrate Antigen 19-9</i>
<b>FOLFIRI</b>	<i>(protocole de Chimiothérapie)</i> 5-FU, Leucovorine, Irinotécan
<b>FOLFIRINOX</b>	<i>(protocole de Chimiothérapie)</i> 5-FU, Leucovorine, Irinotécan, Oxaliplatine
<b>FOLFOX</b>	<i>(protocole de Chimiothérapie)</i> 5-FU, Leucovorine, Oxaliplatine
<b>GABRINOX</b>	<i>(protocole de Chimiothérapie)</i> Gemcitabine + Nab-Paclitaxel suivi de FOLFIRINOX
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>INCa</b>	Institut National du Cancer
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>LAPC</b>	<i>Locally Advanced Pancreatic Cancer</i>
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>SMA</b>	<i>Superior Mesenteric Artery</i> (voir AMS)
<b>SMV</b>	<i>Superior Mesenteric Vein</i> (voir VMS)
<b>TC</b>	Tronc Coeliaque
<b>TDM</b>	TomoDensitoMétrie
<b>VMS</b>	Veine Mésentérique Supérieure



# Sommaire

Avertissement.....	2
Remerciements .....	3
Sigles.....	8
Sommaire .....	9
Préambule .....	11
Introduction.....	12
1 Introduction générale.....	12
2 Rappels fondamentaux.....	12
2.1 Epidémiologie.....	12
2.2 Facteurs de risques .....	13
2.3 Anatomie et rapports vasculaires pancréatiques.....	15
2.4 Histologie pancréatique, physiologie et anatomopathologie .....	19
2.5 Carcinogenèse .....	20
3 Diagnostic positif et bilan d'extension.....	20
3.1 Manifestation clinique .....	20
3.1.1 Ictère clinique.....	20
3.1.2 Altération de l'Etat Général (AEG) .....	21
3.1.3 Douleur .....	21
3.1.4 Diabète .....	21
3.1.5 Pancréatite aiguë .....	22
3.2 Examens paracliniques .....	22
3.2.1 Dosage du CA 19.9.....	22
3.2.2 Caractérisation morphologique de la lésion pour le diagnostic positif : TDM abdomino-pelvienne, IRM pancréatique .....	22
3.2.3 Place de l'échoendoscopie, de la cytoponction, et de la nécessité d'une preuve anatomopathologique .....	23
3.2.4 Bilan d'extension : TDM AP, TDM thoracique, IRM hépatique.....	23
3.2.5 Classer la lésion.....	24
4 Prise en charge .....	25
4.1 Réaliser un drainage biliaire pré-opératoire ?.....	25
4.2 Chirurgie : l'exemple de l'adénocarcinome résécable d'emblée .....	26
4.2.1 Technique de résection chirurgicale .....	26

4.2.2	Place du picking inter-aortico-cave .....	28
4.2.3	Chirurgies étendues .....	28
4.2.4	Place des résections vasculaires .....	28
4.2.5	Curage ganglionnaire.....	30
4.2.6	Suites postopératoires : complications potentielles.....	30
4.3	Le cas de l'adénocarcinome borderline : quel schéma d'induction ?.....	33
4.3.1	Quel protocole de chimiothérapie d'induction ? .....	33
4.3.2	Radiothérapie ou radiochimiothérapie d'induction ? .....	34
4.4	Le cas de l'adénocarcinome localement avancé .....	34
4.4.1	Chimiothérapie d'induction.....	35
4.4.2	Radiothérapie de clôture .....	35
5	La nécessité d'une chimiothérapie adjuvante .....	35
6	Objectif .....	36
	Article en Anglais.....	38
1	Introduction.....	38
2	Methods.....	39
2.1	Study design.....	39
2.1.1	Inclusion and exclusion criteria .....	39
2.2	Patients and data.....	39
2.3	Statistical analysis .....	40
3	Results .....	41
3.1	Study population.....	41
3.2	Disease diagnosis .....	43
3.3	Preoperative therapy .....	46
3.4	Surgical data .....	48
3.5	Post operative outcomes .....	52
3.6	Pathological findings, quality of resection.....	54
3.7	Follow-up at 3-months .....	55
4	Discussion .....	57
5	Conclusion.....	62
	Conclusion en Français .....	63
	Liste des tables.....	64
	Liste des figures .....	65
	Références .....	66
	Annexes.....	75

# Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais
- L'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion)
- Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon<sup>1</sup>.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

---

<sup>1</sup> Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

# Introduction

## 1 Introduction générale

L'adénocarcinome pancréatique reste, à ce jour, un diagnostic redouté, de pronostic sombre. En effet, en 2021, on estimait la survie à 5 ans, tous stades confondus, à 10%(1).

Le seul traitement curatif est la résection carcinologique complète, suivie d'une chimiothérapie adjuvante ; ainsi, pour un malade opéré, la survie à 5 ans passe à 20%(2).

Cependant, peu de patients sont éligibles au traitement curatif. En effet, on estimait en 2004 (3) que seuls 20% des patients diagnostiqués d'un adénocarcinome pancréatique pourraient être opérés. Le reste des patients étaient soit métastatiques (50%), soit présentant des tumeurs borderline ou localement avancés (30%) (4). L'arrivée de nouveaux protocoles de chimiothérapie, initialement à destination des patients métastatiques, et leurs résultats encourageants (5), et les progrès technologiques en matière de radiothérapie ont permis d'envisager un changement de paradigme dans la prise en charge des cancers borderline et localement avancés, avec la possibilité dans certains cas de résection chirurgicale.

## 2 Rappels fondamentaux

### 2.1 Epidémiologie

Au niveau mondial, les données GLOBOCAN 2020 (6) dénombrent 495 773 nouveaux cas d'adénocarcinome pancréatique, causant 466 003 décès. C'est d'ailleurs la 7<sup>e</sup> cause de mortalité par cancer dans le monde.

Ces chiffres sont encore plus préoccupants dans les pays occidentaux. Aux Etats-Unis, l'Adénocarcinome Pancréatique (ADKp) est la 4<sup>e</sup> cause de décès par cancer, chez les hommes comme les femmes, alors qu'il n'est 'que' le 10<sup>e</sup> cancer le plus diagnostiqué chez l'homme, et le 11<sup>e</sup> chez la femme. Le taux d'incidence est en hausse de 1% entre 2001 et 2018, et le taux de mortalité de 0.2% sur la même période (7) (8) (9).

En France, la tendance est aussi à la hausse. L'INCa (10) compte en 2021, 7300 nouveaux cas pour 5800 décès chez les hommes, et 6800 nouveaux cas pour 5600 décès chez les femmes. Entre 2010 et 2018, il a été enregistré une hausse de l'incidence et de la mortalité (incidence : + 2.6% chez les hommes, et +3.2% chez les femmes, mortalité : +0.4 chez les hommes et +1.4% chez les femmes).

## 2.2 Facteurs de risques

Les principaux facteurs de risque rapportés sont :

- L'âge (l'âge médian au diagnostic étant de 70 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme) (10)
- La consommation tabagique (11)
- Un régime riche en protéines animales et pauvre en fibres (3)
- La consommation éthylique excessive (12)
- La pancréatite chronique, qui multiplie pour 7.2 le risque d'Adénocarcinome Pancréatique (13)
- L'obésité, surtout si elle apparaît chez l'adulte jeune. Islami & al. (14) estime d'ailleurs qu'aux Etats-Unis 68% des décès liés à l'Adénocarcinome pancréatique seraient liés à l'obésité
- La place du diabète reste débattue :
  - o L'apparition récente d'un diabète (le *new onset diabetes* des anglo-saxons) chez un sujet volontiers plus âgé, non en surpoids et sans antécédent familial de diabète semble être un facteur de risque. Le mécanisme serait lié à l'insulinorésistance qui induirait des

concentrations tissulaires augmentées en insuline ce qui agirait comme un facteur de croissance tumorale (15).

- Un diabète d'évolution ancienne a un impact modéré sur le risque d'Adénocarcinome pancréatique (par 1.5 à 2), Song & al. suggérant que ce risque diminue avec la durée d'évolution du diabète (16)
- Le peu d'activité physique
- L'exposition à des métaux lourds, benzènes, pesticides, amiante...
- Facteurs génétiques : en effet, 5 à 10% des cas seraient liés à une susceptibilité génétique, et celle-ci doit être suspectée en cas de 2 cas chez des apparentés au premier degré, ou 3 cas dans une branche familiale. Malheureusement, la mutation n'est pas identifiée dans 85% des cas (17). Les principales mutations rencontrées sont celles liées :
  - à BRCA1-2 (prédisposition aux cancers gynécologiques)
  - à MLH1, MSH2 et 6, PMS2 (syndrome de Lynch)
  - à TP53 (gène *Tumor Protein 53*, suppresseur de tumeur) ou SMAD4 (signal de transcription cellulaire)

Certaines situations doivent faire l'objet d'un dépistage régulier par TDM et/ou IRM pancréatique, selon l'INCa (10)

- Mutations liées à la survenue d'une pancréatite chronique génétique : PRSS1 (Protease serine 1 codant un trypsinogène), CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, classiquement associé à la mucoviscidose, codant le canal chlorure des cellules, et dont la déficience au niveau du pancréas provoque des pancréatites chroniques), CTSC (Chymotrypsine C correspondant à une peptidase pancréatique, autosomique récessive) (Grade B)
- Pancréatite chronique idiopathique (Grade B)

## 2.3 Anatomie et rapports vasculaires pancréatiques

Le pancréas est un organe rétropéritonéal enchâssé dans le cadre duodénal et fusant vers le hile splénique. Il est la limite postérieure de l'arrière-cavité des épiploons.

On distingue, comme représenté sur la [Figure 1](#), plusieurs régions anatomiques de droite à gauche : la tête, l'uncus, l'isthme, le corps, la queue.

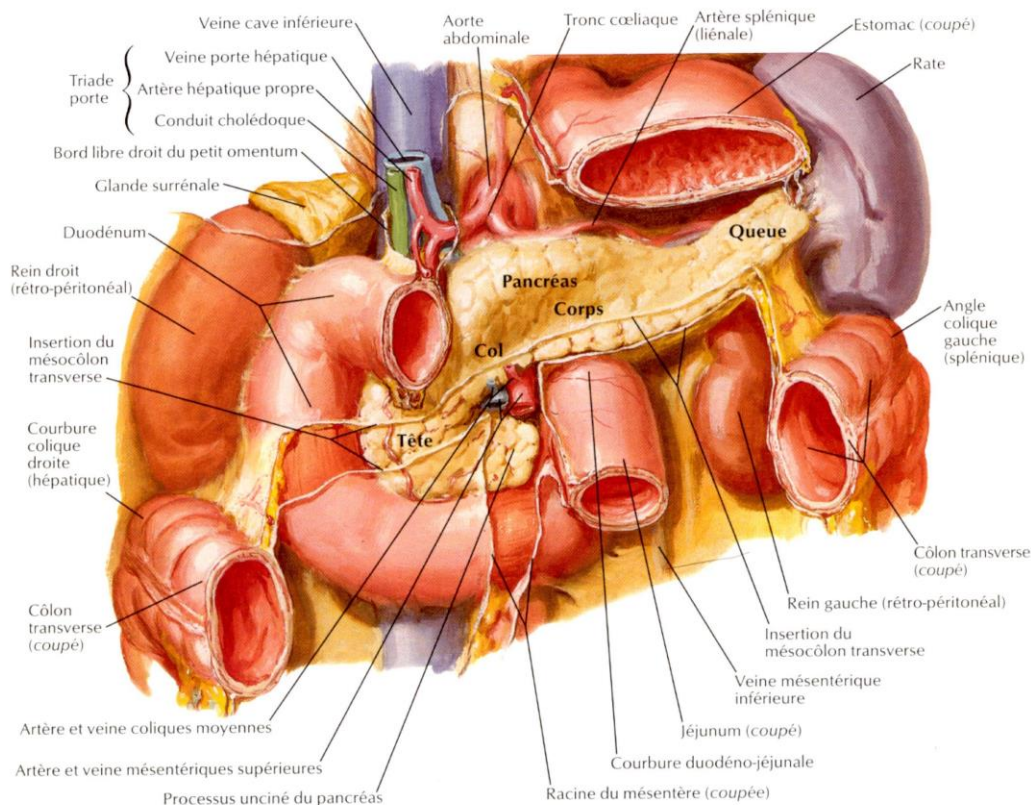
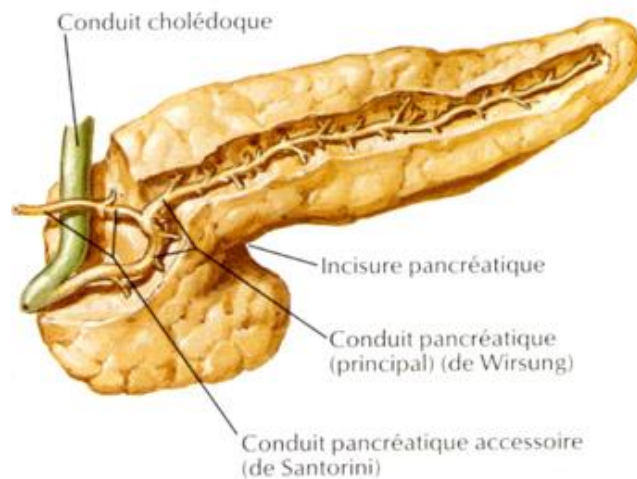


Figure 1

*Le pancréas et ses rapports anatomiques (d'après l'Atlas d'Anatomie humaine de Netter, 8<sup>e</sup> édition (18) )*

Comme représenté par la [Figure 2](#), il est traversé par un canal pancréatique principal (de Wirsung) et un canal pancréatique secondaire (de Santorini), s'abouchant au niveau du duodénum respectivement dans la papille majeure (inférieure) et la papille mineure (supérieure), permettant l'écoulement des sucs pancréatiques exocrines. Ceci est cependant sujet à de nombreuses variations anatomiques, cette division étant la résultante d'une fusion des bourgeons pancréatiques ventraux et

dorsaux au stade embryologique. Une anomalie de fusion peut par exemple provoquer un pancréas *divisum* (lui-même pouvant favoriser l'apparition d'adénocarcinome pancréatique s'il est associé à un autre facteur de risque), plus commune des malformations pancréatiques congénitales, atteignant entre 6 et 10% de certaines séries autopsiques (19).



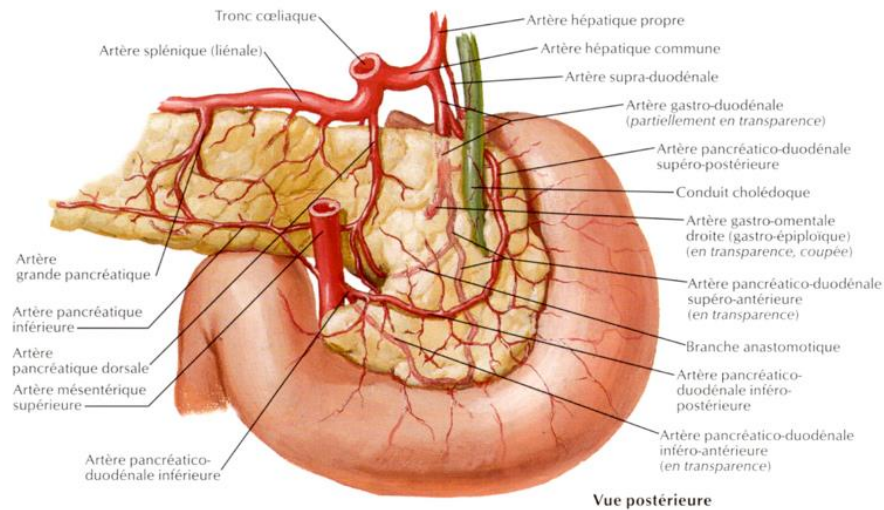
**Figure 2**

**Canal de Wirsung et de Santorini (d'après l'Atlas d'Anatomie humaine de Netter, 8<sup>e</sup> édition (18) )**

Sa vascularisation artérielle comporte ([Figure 3](#)), bien qu'elle soit sujette à variations :

- Les arcades duodéno pancréatiques antérieures et postérieures, issues de rameaux de l'artère gastroduodénale pour la partie supérieure, et de rameaux de l'artère mésentérique supérieure (qui passe en arrière de l'isthme et en avant de l'uncus) pour la partie inférieure. Ces rameaux s'anastomosent ensemble pour former l'arcade de Kick
- Une artère pancréatique dorsale et une artère grande pancréatique avec ses perforantes, issues de l'artère splénique (qui a un trajet sinueux au bord supérieur du pancréas)

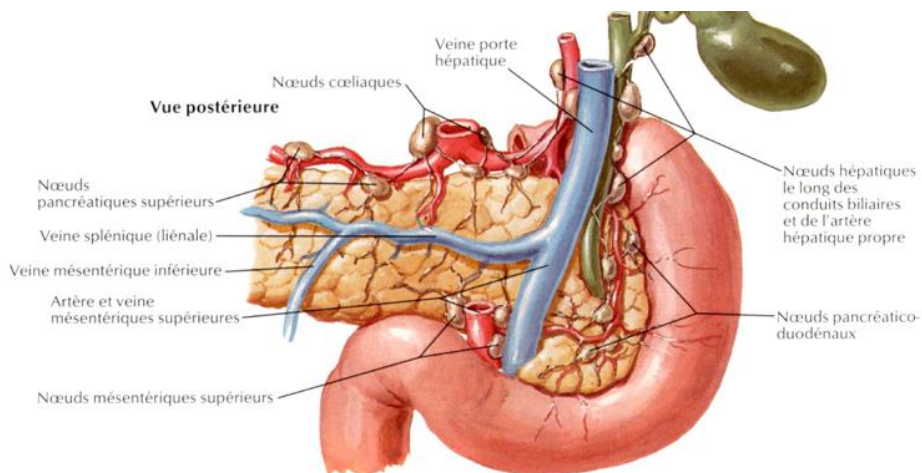




**Figure 3**

***Vascularisation artérielle pancréatique, vue postérieure (d'après l'Atlas d'Anatomie humaine de Netter, 8<sup>e</sup> édition (18) )***

Ses rapports veineux ([Figure 4](#)) sont majoritairement représentés par la veine porte, cheminant à la face postérieure de l'isthme, et qui résulte de la confluence de la veine mésentérique supérieure (passée en avant de l'uncus puis en arrière de l'isthme), et du tronc splénomésaraïque, formé par la réunion de la veine mésentérique inférieure et de la veine splénique (cheminant en arrière de la queue).



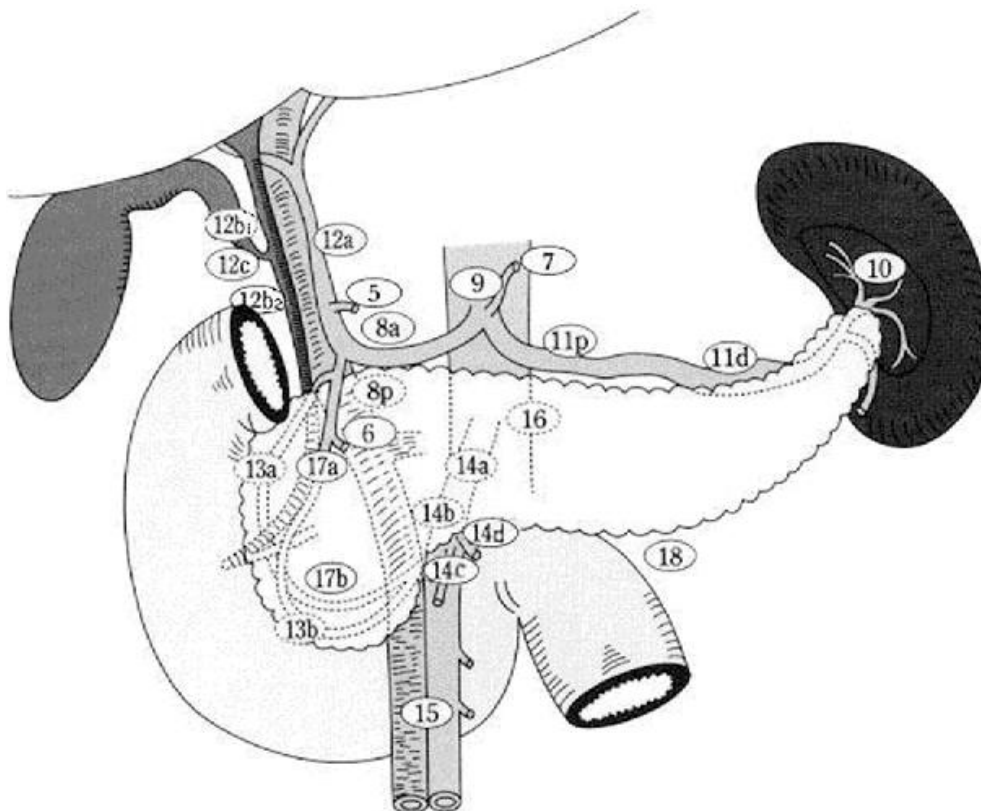
**Figure 4**

***Vascularisation veineuse pancréatique, vue postérieure (d'après l'Atlas d'Anatomie humaine de Netter, 8<sup>e</sup> édition (18) )***

Le drainage lymphatique est assuré par les relais ganglionnaires péripancréatiques. La *Japan Pancreas Society* a proposé en 2003 une nomenclature de ceux-ci (20) représentés à la [Figure 5](#).

On retrouve alors, dans un ordre centrifuge, les relais péripancréatiques, ceux de la veine porte, de l'artère hépatique commune, de l'artère puis du hile splénique, de l'artère gastrique gauche, de l'artère mésentérique supérieure et de l'aorte abdominale.

De tels relais sont capitaux pour la définition du curage à réaliser lors de la résection chirurgicale (cf. *infra*).



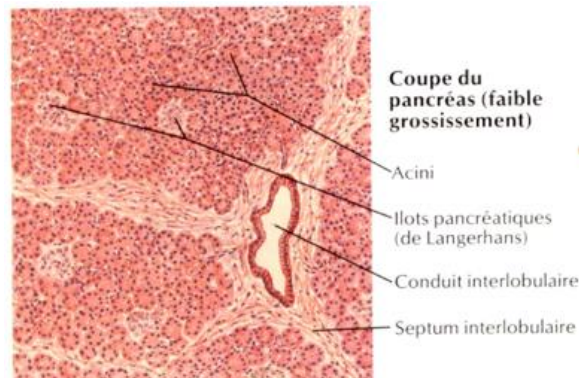
**Figure 5**

*Nomenclature des ganglions lymphatiques des ganglions péri-pancréatiques (Adapté de la Japan Pancreas Society. Classification of pancreatic carcinoma. 2nd English edition. Tokyo: Kanehara & Co. Ltd; 2003.) (20)*

## 2.4 Histologie pancréatique, physiologie et anatomopathologie

L'unité fonctionnelle de base du pancréas, pour les sécrétions exocrines, est l'acinus, qui est l'agencement en une petite cavité glandulaire d'un ensemble de cellules acinaires (21). L'acinus se déverse dans un canal excréteur, formé de cellules canalaire. Ces canaux confluent en canaux intra puis inter-lobulaires, jusqu'au canal pancréatique principal ([Figure 6](#)).

A noter également la présence, parsemés dans le parenchyme hépatique, d'îlots de Langerhans (cellules alpha et beta), sièges de la sécrétion endocrine (notamment celle de l'insuline).



*Figure 6*

*Vue microscopique de coupe pancréatique (d'après l'Atlas d'Anatomie humaine de Netter, 8<sup>e</sup> édition (18) )*

L'ensemble de ces cellules peut être à l'origine d'un « cancer du pancréas » (22) :

- Les cancers pancréatiques endocrines, représentant 5% des lésions, de pronostic et traitement différents, qui ne sont pas concernés par la présente étude ;
- Les adénocarcinomes pancréatiques exocrines pour les 95% restants, qu'ils soient d'origine canalaire (85-90%) ou acinaire (5-10%) ou mixtes. Ce sont ceux étudiés par le présent travail.

Le cancer canalaire étant souvent nommé adénocarcinome ductal ou excréto-pancréatique, avec ses autres sous types (colloïde, médullaire, adénosquameux,

hépatoïde, avec *signet ring cell*, indifférencié, avec cellules géantes ostéoclastiques-like. On retrouve aussi dans ce sous-groupe les lésions précancéreuses et kystiques, les PanIN (*Pancreatic Intraepithelial Neoplasia*) et les TIPMP (Tumeur Intracanaulaire Papillaire et Mucineuse du Pancréas).

Le groupe des cancers acinaires comporte l'adénocarcinome acineux, le pancréatoblastome et la tumeur pseudopapillaire dite « de Frantz ».

## 2.5 Carcinogenèse

Une multitude d'anomalies et modifications moléculaires ont été décrites dans l'adénocarcinome pancréatique (23) (24). On se limitera ici à rapporter les principales (3) :

- L'activation de l'oncogène K-ras (retrouvée dans 75 à 100% des cas)
- L'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur p16/CDKN2A (95% des cas), ou TP53 (40-75% des cas).

## 3 Diagnostic positif et bilan d'extension

### 3.1 Manifestation clinique

Selon sa localisation (pancréas droit ou gauche), les symptômes peuvent apparaître plus ou moins tôt dans l'évolution de la maladie (liés à la compression des structures avoisinantes).

#### 3.1.1 Ictère clinique

Une lésion céphalique pourra, assez précocement (25), être responsable d'un ictère, en obstruant la voie biliaire principale. Cet ictère est dit « nu » car non associé à une douleur ou à une fièvre (à l'opposé de la Triade de Charcot douleur-fièvre-ictère, typique de la pathologie lithiasique compliquée).

L'ictère était dans les années 1980-1990 considéré de bon pronostic car plus précoce et associé à plus de résection (26) ; il a cependant été démontré par la suite que l'ictère favorisait les complications post-opératoires (27), ouvrant la perspective au drainage pré-opératoire (cf. *infra*).

### **3.1.2 Altération de l'Etat Général (AEG)**

Celle-ci peut être indépendante ou associée à l'ictère. Isolée, l'AEG reste très aspécifique et souvent malheureusement d'apparition tardive (25).

Face à une AEG isolée chez un patient de plus de 50 ans, l'INCa recommande d'ailleurs de rechercher un adénocarcinome pancréatique – grade B (28).

### **3.1.3 Douleur**

Les lésions peuvent aussi être révélées par une douleur, souvent épigastrique, intense (nécessitant antalgiques de palier 3), à irradiation postérieure. Cette symptomatologie est redoutée car associée à un mauvais pronostic (25), la douleur pouvant être le reflet d'une infiltration tumorale des plexus nerveux cœliaques.

### **3.1.4 Diabète**

Il faut ici distinguer deux entités (15) :

- Le diabète pré-existant, qui peut être déséquilibré par la néoplasie, alors qu'il était jusqu'à présent stable
- Le diabète de type 3c (pancréatogénique ou « new onset diabetes ») d'équilibration difficile et qui est en réalité le mode de révélation de la maladie. Ceci s'explique par une obstruction des canaux pancréatiques par la lésion et une atrophie pancréatique d'amont (17).

Par conséquent, l'INCa recommande de rechercher un cancer du pancréas chez tout patient présentant un diabète apparu il y a moins d'un an, sans antécédent familial, ou si le diagnostic de diabète est assorti d'une perte pondérale d'au moins 10% - avis d'experts (28).

### 3.1.5 Pancréatite aigue

Ce mode de révélation est moins fréquent mais tout de même largement décrit (13).

L'INCa recommande une recherche de cancer pancréatique à distance de l'épisode de pancréatite aigüe (possibilité de faux positif en cas d'inflammation pseudotumorale) si celle-ci est 'idiopathique' (notamment non alcoolique et non lithiasique) chez le patient de plus de 40 ans – grade C (28).

## 3.2 Examens paracliniques

### 3.2.1 Dosage du CA 19.9

Le *Carbohydrate Antigen 19.9* est la forme syalée de l'antigène Lewis (parmi les nombreux systèmes de groupes sanguins). Il est impliqué dans la reconnaissance intercellulaire. Il est reporté comme élevé (supérieur à 37.5 U/L) dans les Adénocarcinomes Pancréatiques (29).

Il peut être faussement négatif, notamment chez les sujets de Groupe Lewis négatif (10% de la population).

A l'opposé, il peut être faussement positif, en cas d'inflammation ou d'ictère.

Ainsi, le CA 19.9 n'est recommandé ni à titre de dépistage (INCa – Grade B (28)), ni seul pour le diagnostic positif (17), en raison d'une valeur prédictive positive trop faible (29).

### 3.2.2 Caractérisation morphologique de la lésion pour le diagnostic positif : TDM abdomino-pelvienne, IRM pancréatique

Cette caractérisation sera en 1<sup>ère</sup> intention réalisée par TDM abdomino-pelvienne injectée multiphasique avec phase artérielle tardive ('pancréatique') et phase portale – INCA Grade B (28).

L'adénocarcinome sera classiquement hypodense en phase artérielle et iso/faiblement hyperintense en phase portale (17).

Les contacts vasculaires devront être précisés pour déterminer la résécabilité de la lésion (*cf. infra*).

L'IRM pancréatique est une alternative en cas d'impossibilité de réalisation d'une TDM injectée (allergie au produit de contraste iodé) ou en cas de lésion non ou mal visible en scanner.

### **3.2.3 Place de l'échoendoscopie, de la cytoponction, et de la nécessité d'une preuve anatomopathologique**

Selon l'INCa (28), celle-ci ne doit pas être réalisée à titre systématique, uniquement en cas de doute clinique, d'ictère clinique invalidant nécessitant un drainage, et si un traitement d'induction est envisagé (nécessité d'une preuve anatomopathologique) – grade A. En cas de prélèvement non contributif, il faut se limiter à 3 tentatives maximum – avis d'experts.

En cas de chirurgie première envisagée, la forte suspicion d'adénocarcinome pancréatique est suffisante (sur critère clinico-bio-morphologique), la confirmation anatomopathologique n'est pas une obligation, la chirurgie étant considérée comme une « urgence ».

A noter enfin qu'une preuve anatomopathologique sera également nécessaire en cas de chimiothérapie palliative évoquée, mais qu'il faudra alors biopsier le site le plus facile d'accès (métastases hépatiques par biopsie percutanée échoguidée par exemple).

### **3.2.4 Bilan d'extension : TDM AP, TDM thoracique, IRM hépatique**

Les lésions secondaires d'adénocarcinome pancréatique sont préférentiellement localisées au niveau hépatique, pulmonaire ou péritonéal. Ainsi le bilan d'extension doit comprendre – grade B (28):

- Un scanner abdomino-pelvien injecté
- Un scanner thoracique sans injection

- Une IRM hépatique, si une chirurgie est envisagée, avec séquence de diffusion, qui permettrait d'éviter 10% de laparotomies exploratrices inutiles, en détectant plus précocement des métastases hépatiques (30). La réalisation de cet examen fait d'ailleurs partie des indicateurs de qualité et de sécurité des soins de la HAS, avec un taux cible de plus de 90% de réalisations (31).

Les examens doivent être récents (< 4 semaines).

### 3.2.5 Classer la lésion

Selon le bilan d'extension, et sur le plan morphologique les contacts vasculaires de la tumeur, la NCCN a défini plusieurs catégories permettant de classer la lésion (4):

- Les adénocarcinomes métastatiques
- Les adénocarcinomes non métastatiques, parmi lesquels, selon les contacts vasculaires (comme indiqué à la [Table 1](#)) :
  - o Les lésions résécables d'emblée
  - o Les lésions borderline
  - o Les lésions localement avancées

*Table 1*

*Définition du caractère borderline ou localement avancé d'une tumeur, selon ses contacts vasculaires (17,32)*

	Résécable	Borderline	Localement avancé
<b>AMS</b>	Pas de contact	< 180°	> 180°
<b>VMS/veine porte</b>	- Pas de contact - ou < 180° <b>Et</b> pas de déformation du vaisseau	- > 180° - Ou irrégularité du calibre	Occlusion complète Pas de possibilité de reconstruction
<b>Artère hépatique commune</b>	Pas de contact	Court, n'atteignant pas le TC	Pas de reconstruction possible



		<b>Et</b> reconstruction possible	
<b>TC</b>	Pas de contact	< 180° <b>Et</b> pas de contact avec l'aorte ou la gastroduodénale	> 180°

Pour les lésions borderline, il a plus récemment été introduit une notion de définition composite, incluant en plus des contacts vasculaires éventuels l'état général (OMS supérieur ou égal à 2), la valeur du CA 19.9 (avec un taux évoqué supérieur à 500 U/mL), et la « probabilité de résection R0 » Il s'agit de la classification ABC (*Anatomical, Biological, Conditional*). (32).

## 4 Prise en charge

Le traitement à visée curative de l'adénocarcinome pancréatique s'envisage en deux phases :

- La chirurgie radicale carcinologique de résection complète dite R0, avec curage ganglionnaire standard (*cf. infra*) ... (33)
- ... suivie d'une chimiothérapie adjuvante menée entièrement et débutée au maximum dans les 3 mois post-opératoires (34)

### 4.1 Réaliser un drainage biliaire pré-opératoire ?

Le drainage biliaire avant chirurgie a été considéré, après l'essai randomisé de Van der gaag & al. (35), comme augmentant les complications infectieuses post opératoires ; des prothèses plastiques étaient alors utilisées.

Sauvanet & al., dans une série multicentrique de 1200 patients, a démontré qu'un taux élevé de bilirubine > 300 µmol/L était associé à une morbi-mortalité post-opératoires plus élevés, ainsi qu'à une diminution de la survie globale (36), et la méta-analyse de Moole & al. qu'un drainage de l'ictère avant la chirurgie occasionnait moins de complications post opératoires (37).

En cas d'ictère obstructif sur une néoplasie pancréatique, il est actuellement recommandé (17) :

- Une chirurgie d'emblée lorsqu'elle est envisageable, sauf si la bilirubine est supérieure à 250 $\mu$ mol/L
- Un drainage endoscopique si bilirubine > 250 $\mu$ mol/L, ou si un traitement néoadjuvant est indiqué, par une prothèse métallique couverte (Tol & al. (38)), qui réduit le taux de complications infectieuses et d'obstruction.

## **4.2 Chirurgie : l'exemple de l'adénocarcinome résécable d'emblée**

### **4.2.1 Technique de résection chirurgicale**

Selon la localisation de la tumeur, la prise en charge chirurgicale sera différente (39) :

- Pour les tumeurs du pancréas droit (tête, processus unciné) : l'intervention de référence est la Duodéno-Pancreatectomie Céphalique (DPC). Elle consiste (40) en une résection monobloc de la tête du pancréas, du duodénum jusqu'à la première anse, de la partie distale de la voie biliaire principale jusqu'au-dessus de la division avec le canal cystique, avec antrectomie ou préservation pylorique. A chacune des étapes, on recherche une contre-indication à la résection (métastases hépatiques, carcinose péritonéale, envahissement vasculaire notamment artériel). On mobilise dans un premier temps le bloc duodénopancréatique, par successivement un décollement colo-épiploïque puis une manœuvre de Kocher pour accéder à la face postérieure du bloc. On dissèque ensuite la Veine mésentérique supérieure en avant de l'uncus puis on crée un passage rétro isthmique entre la face postérieure de l'isthme et la veine porte. On libère le bord supérieur du pancréas, pour préserver l'artère hépatique commune, et sectionner l'artère gastro-duodénale qui naît de celle-ci. On sectionne selon une technique « d'avant en arrière » l'antra, puis le pancréas, puis la première anse jéjunale, avec une manœuvre de décroisement. On pédiculise la pièce sur la lame rétroportale, qui sera progressivement sectionnée de bas en haut en mettant à nu le bord droit de l'Artère mésentérique Supérieure.

Enfin, on réalise une reconstruction par triple anastomose, décrite par Child, avec, d'amont en aval sur la même anse jéjunale et séparées d'environ 30 à 40cm chacune, les anastomoses pancréatico-jéjunale, bilio-digestive et enfin gastrojéjunale. (avec 70cm d'écart entre l'anastomose gastro-jéjunale et bilio-digestive pour éviter le reflux alimentaire).

La voie d'abord recommandée est la laparotomie, la méta-analyse de Nickel & al. de 2020 ne retrouvant pas d'avantage en terme de complications post-opératoires et taux de R0 à la voie laparoscopique ; avec en parallèle un arrêt prématuré pour raisons de sécurité de l'étude LEOPARD-2 (41) qui étudiait la voie coelioscopique contre laparotomie, et un taux de mortalité péri-opératoire de 10% dans le groupe coelioscopie contre 2% pour la voie ouverte.

Il est possible de réaliser un « abord premier de l'artère mésentérique supérieure » afin de vérifier d'emblée l'envahissement de cette artère (qui serait dans la majorité des cas une contre-indication à la résection), par examen extemporané des gaines artérielles (40,42).

L'anastomose pancréatique peut être pancréatico-jéjunale ou pancréatico-gastrique,

- Pour les tumeurs du pancréas gauche (corps, queue) : l'intervention de référence est la Spléno-Pancreatectomie Caudale (SPC). Elle peut être réalisée, après décollement colo-épiploïque, par une technique centrifuge ou centripète.

La technique centrifuge (de la droite vers la gauche) consiste à aborder la veine mésentérique supérieure par son bord gauche, créer un passage rétro-isthmique, sectionner le pancréas, les vaisseaux spléniques et la veine mésentérique inférieure, sectionner les vaisseaux courts puis mobiliser le bloc spléno-pancréatique (43).

Plusieurs techniques sont possibles pour la fermeture du moignon pancréatique, sans que l'un soit franchement supérieure aux autres ; il est possible de réaliser une suture manuelle du moignon, associée ou non à une ligature élective du Wirsung, ou de réaliser un agrafage mécanique, ou encore de renforcer cette fermeture avec des patches de ligament rond ou de

collagène. L'unique technique reconnue comme diminuant le risque de fistule post opératoire dans ce contexte est la fermeture élective du canal (44)

L'abord coelioscopique est possible, avec récemment l'étude randomisée internationale DIPLOMA, montrant la non infériorité de l'abord coelioscopique par rapport à la voie ouverte (45).

La préservation splénique n'est pas recommandée dans le cas de l'adénocarcinome (4) mais avec un niveau de preuve bas.

#### **4.2.2 Place du picking inter-aortico-cave**

La réalisation d'un tel geste lors de l'exploration chirurgicale est débattue : le picking n'est pas recommandé de manière systématique, mais est une possibilité, pour déterminer le caractère résécable ou non de la lésion (17).

En effet, Schwarz & al. (46) démontre en 2014 une diminution de la survie globale et de la survie sans récurrence en cas d'envahissement tumoral de ces ganglions. Cependant, Pande & al. (47) montre que la survie globale n'était pas altérée si la résection était complète et si le schéma de chimiothérapie adjuvante était suivi entièrement. La principale différence entre ces deux études est que la première a été réalisée une décennie avant la seconde, avec des protocoles de chimiothérapie adjuvante différents.

#### **4.2.3 Chirurgies étendues**

Dans le cas d'une tumeur non résécable d'emblée, mais non métastatique, une résection étendue (incluant des organes de voisinage) peut être envisagée, avec certes une morbi-mortalité périopératoire plus importante, mais une survie à long terme similaire que dans le cas des résections « standard » (48). Les définitions par l'ISGPS des résections pancréatiques étendues sont reprises dans l'[Annexe 1](#).

#### **4.2.4 Place des résections vasculaires**

Des recommandations françaises ont été édictées en 2019 concernant ces résections. L'objectif est d'augmenter la probabilité de résection R0, permettant une meilleure survie.

#### **4.2.4.1 Résection veineuse**

La résection veineuse est réalisée dans 25% des DPC en France et en Europe, et dans 5-25% des pancréatectomies distales (les taux de résection veineuse sont plus élevés au Japon, et plus bas aux Etats-Unis) (49).

La résection veineuse avec reconstruction est toujours possible (résection latérale ou circulaire, avec ou sans reconstruction, qu'elle soit directe ou prothétique), mais l'ampleur de l'envahissement est associée au pronostic, chez un patient en bon état général, la morbi-mortalité étant plus élevée en cas de résection – grade B (49). Cette résection doit être planifiée, d'une part pour des considérations techniques chirurgicales (pédiculisation sur l'envahissement veineux), mais surtout pour pouvoir réaliser au préalable une chimiothérapie d'induction – grade B ; l'objectif étant d'améliorer le taux résection R0 (50), et sélectionner les patients bon candidats à la chirurgie.

Ceci fait d'ailleurs partie des indicateurs de qualité et de sécurité de la prise en charge de l'adénocarcinome pancréatique émis par la HAS, avec un objectif d'au moins 80% de résections vasculaires précédées d'un traitement néoadjuvant (31).

#### **4.2.4.2 Résection artérielle**

Les recommandations sont différentes selon l'axe artériel concerné (49):

- Artère hépatique : En cas d'atteinte de l'artère hépatique commune ou d'une artère hépatique droite foie total, la résection avec reconstruction est possible – accord d'experts. En cas de variation anatomique de type artère accessoire, une embolisation préalable de cette artère est possible suivie par une résection monobloc sans reconstruction.
- Artère mésentérique supérieure : une chimiothérapie d'induction est à réaliser, puis lors de l'exploration chirurgicale une biopsie de la gaine artérielle. Aucune résection n'est recommandée si l'atteinte est confirmée, en raison d'une survie à 1 an moindre et d'une morbi-mortalité accrue – grade C.
- Tronc cœliaque : dans le cas d'une tumeur sur le pancréas distal, une résection monobloc est possible après ligature ou embolisation de l'artère hépatique commune et de l'artère gastrique gauche (Appleby modifié) – accord d'experts.

#### 4.2.5 Curage ganglionnaire

L'ISGPS a défini un curage ganglionnaire standardisé, représenté sur la [Figure 7](#) ci-dessous, pour les lésions du pancréas droit ou gauche (20) :

- Lésions du pancréas droit : curage ganglionnaire devant emporter les relais ganglionnaires péri-céphaliques, pyloriques, de la voie biliaire principale, du bord droit de l'artère hépatique, du bord droit de l'artère mésentérique supérieure et la lame rétro-portale,
- Lésions du pancréas gauche : curage ganglionnaire devant emporter les relais ganglionnaires du bord inférieur du pancréas, ceux situés le long du pédicule splénique et dans le hile splénique, et au niveau du tronc cœliaque. Vingt ganglions sont recommandés (51).

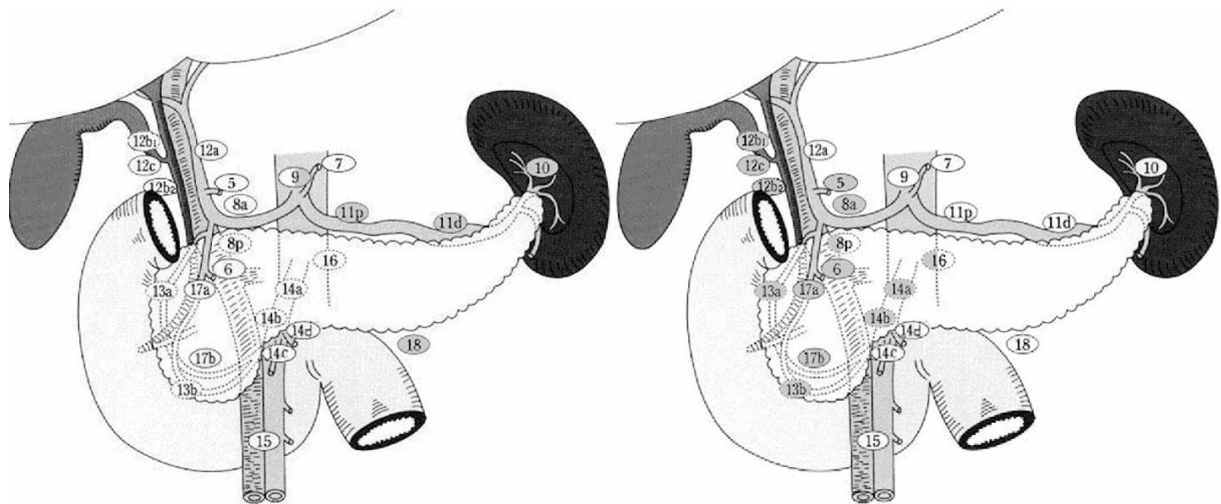


Figure 7

*Curage recommandé pour une lésion du pancréas gauche (à gauche) et du pancréas droit (à droite). Les relais ganglionnaires concernés sont grisés (Adapté de la Japan Pancreas Society. Classification of pancreatic carcinoma. 2nd English edition. Tokyo: Kanehara & Co. Ltd; 2003 (20)).*

Il n'a pas été démontré de gain de survie en cas de réalisation de curages ganglionnaires étendus (20).

#### 4.2.6 Suites postopératoires : complications potentielles

On mesurera la gravité des complications post-opératoires selon la classification de Dindo-Clavien (52), de I à V (en Annexe).

L'ISGPS a aussi spécifiquement défini une échelle de gravité pour trois des complications les plus fréquentes post-pancréatectomie, gradées de A à C :

- la fistule pancréatique post-opératoire ([Table 2](#)), survenant dans 10 à 29% des cas (53),

**Table 2**

**Définition de la fistule post-opératoire selon l'état clinique, la réalisation d'un traitement spécifique, l'aspect morphologique, la persistance d'un module de drainage à 3 semaines, la réalisation d'une reprise chirurgicale, la survenue d'un décès (53)**

Grade	A	B	C
Clinical conditions	Well	Often well	Ill appearing/ bad
Specific treatment*	No	Yes/no	Yes
US/CT (if obtained)	Negative	Negative/ positive	Positive
Persistent drainage (after 3 weeks)†	No	Usually yes	Yes
Reoperation	No	No	Yes
Death related to POPF	No	No	Possibly yes
Signs of infections	No	Yes	Yes
Sepsis	No	No	Yes
Readmission	No	Yes/no	Yes/no

US, Ultrasonography; CT, computed tomographic scan; POPF, postoperative pancreatic fistula.

\*Partial (peripheral) or total parenteral nutrition, antibiotics, enteral nutrition, somatostatin analogue and/or minimal invasive drainage.

†With or without a drain in situ.

- l'hémorragie post-pancréatectomie ([Table 3](#)), 1 à 8% des cas, et représentant 11 à 38% des décès post-opératoires (54,55),

**Table 3**

**Définition de l'hémorragie post-pancréatectomie, selon le délai de survenue post-opératoire, l'état clinique, la réalisation d'examens paracliniques et le retentissement thérapeutique (56)**

Grade	Time of onset, location, severity and clinical impact of bleeding		Clinical condition	Diagnostic consequence	Therapeutic consequence
A	Early, intra- or extraluminal, mild		Well	Observation, blood count, ultrasonography and, if necessary, computed tomography	No
B	Early, intra- or extraluminal, severe	Late, intra- or extraluminal, mild*	Often well/ intermediate, very rarely life-threatening	Observation, blood count, ultrasonography, computed tomography, angiography, endoscopy†	Transfusion of fluid/ blood, intermediate care unit (or ICU), therapeutic endoscopy,† embolization, relaparotomy for early PPH
C	Late, intra- or extraluminal, severe		Severely impaired, life-threatening	Angiography, computed tomography, endoscopy†	Localization of bleeding, angiography and embolization, (endoscopy†) or relaparotomy, ICU

ICU, Intensive care unit; PPH, postpancreatectomy hemorrhage.

\*Late, intra- or extraluminal, mild bleeding may not be immediately life threatening to patient but may be a warning sign for later severe hemorrhage ("sentinel bleed") and is therefore Grade B.

†Endoscopy should be performed when signs of intraluminal bleeding are present (melena, hematemesis, or blood loss via nasogastric tube).

- la gastroparésie ([Table 4](#)) entre 19 et 57% des cas (54).

**Table 4**

**Définition de la gastroparésie post-pancréatectomie, selon la durée de persistance d'une sonde nasogastrique, l'impossibilité de prise alimentaire orale, la survenue de vomissements et la nécessité d'emploi de prokinétiques (54)**

<i>DGE grade</i>	<i>NGT required</i>	<i>Unable to tolerate solid oral intake by POD</i>	<i>Vomiting/gastric distension</i>	<i>Use of prokinetics</i>
A	4-7 days or reinsertion > POD 3	7	±	±
B	8-14 days or reinsertion > POD 7	14	+	+
C	>14 days or reinsertion > POD 14	21	+	+

*DGE*, Delayed gastric emptying; *POD*, Postoperative day; *NGT*, Nasogastric tube.

La survenue d'une fistule pancréatique cliniquement significative en post-opératoire est liée à plusieurs facteurs de risque (consistance molle du pancréas, taille du Wirsung inférieure ou égale à 3mm (57), absence de traitement néoadjuvant, obésité (58), tabagisme (59) absence de diabète pré-existant (60) ).

D'anciennes séries du début des années 2000, monocentriques à très haut volume, rapportent un taux de mortalité post-opératoire toutes causes confondues, pour toutes indications de pancréatectomie, pour la DPC de 1% (61), et pour la spléno pancréatectomie caudale de 0.9% (62).

Farges & al., sur données du PMSI étudiées entre 2007 et 2012, évaluait en 2015 le taux de décès à 90 jours à 9.2% après DPC et 6.2% après SPC (63).

Enfin, El Amrani & al. a publié en 2018 une étude basée sur les bases de données nationales françaises du PMSI, correspondant plus à « la vie réelle », ont retrouvé, pour toutes pancréatectomies confondues, un taux de mortalité à 90 jours de 6.9%, arrivant même à 5.3% dans les centres à hauts volume (définis dans l'article comme réalisant plus de 20 pancréatectomies par an). Pour la SPC, cette mortalité était évaluée à 3% (64).

Les données du PMSI ont l'avantage d'être des bases nationales et correspondent donc plus à une estimation « en vie réelle » de la mortalité.



Spécifiquement pour les adénocarcinomes borderline et localement avancés, l'étude monocentrique d'Addeo & al., a étudié à 90 jours la morbi-mortalité post-opératoire celles-ci étant respectivement de 33.3% et 6.7% (65)

### **4.3 Le cas de l'adénocarcinome borderline : quel schéma d'induction ?**

On parlera dans la suite de ce paragraphe de « chimiothérapie d'induction » et non néoadjuvante, car la résection chirurgicale n'est pas systématique après de tels schémas, et dépend de la réévaluation clinico-bio-morphologique.

Pour l'adénocarcinome borderline, on cherche ici à améliorer la qualité de la résection chirurgicale, c'est-à-dire une « résection R0 » afin d'augmenter la survie globale. Ces concepts ont été appuyés par la méta-analyse de 2018 de Versteijne & al. (66), qui compilait presque 3500 patients borderline sur 38 études, la moitié ayant reçu un traitement adjuvant, l'autre une résection d'emblée. On y retrouvait une médiane de survie plus importante (18.8 mois contre 14.8 mois), avec un taux significativement plus élevé de R0 (86.8% contre 66.9%).

#### **4.3.1 Quel protocole de chimiothérapie d'induction ?**

L'essai randomisé de phase II ESPAC-5F (67) incluant 90 patients avec tumeurs borderlines comparait 4 schémas possibles : chirurgie d'emblée, GEMCAP, FOLFIRINOX ou chimioradiothérapie (CAPACITABINE + 50.4Gy). Il n'y avait pas de différence significative sur le taux de résection ou de R0, mais on retrouvait une survie à un an significativement plus basse pour le bras chirurgie d'emblée en opposition à tous les autres schémas d'induction (40% contre 77%).

Plusieurs méta-analyses (68) (69) retrouvent également une augmentation de la survie globale après chimiothérapie d'induction.

On attend les résultats de PREOPANC-2, randomisé national de phase III, comparant un schéma GEMCITABINE + radiothérapie contre chimiothérapie par FOLFIRINOX (70).

#### **4.3.2 Radiothérapie ou radiochimiothérapie d'induction ?**

La part des choses est difficile à faire sur ces différentes méta-analyses sus-citées, les schémas de (chimio)-radiothérapie n'étant pas superposables, et les chimiothérapies préalables d'induction réalisées n'étant pas les mêmes.

L'essai randomisé de phase III PREOPANC (71) a comparé chez des patients avec des tumeurs résécables d'emblée ou borderline, la chirurgie d'emblée à la radiochimiothérapie (GEMCITABINE + 36Gy). Il conclut à un meilleur taux de R0 (43% contre 72% respectivement) et une meilleure survie globale à 5 ans (6.5% contre 20.5%) pour le bras radiochimiothérapie.

Cependant le protocole ne comprend pas de FOLFIRINOX, et mélange des patients résécables d'emblée et borderline.

On attend le résultat de l'essai randomisé PANDAS (Prodige 44) (72), de phase II qui évalue en schéma d'induction FOLFIRINOX contre FOLFIRINOX + radiothérapie.

#### **4.4 Le cas de l'adénocarcinome localement avancé**

L'objectif du traitement d'induction, dans le cas de l'adénocarcinome localement avancé est d'amener des patients, qui jusque là n'étaient pas techniquement résécables, à une résection chirurgicale R0.

La méta-analyse de Suker & al. (73) soutenait déjà en 2016 cette possibilité de réaliser une résection après un traitement préopératoire pour des tumeurs localement avancés. Sur 355 patients traités par FOLFIRINOX d'induction, 28% avaient pu être réséqués, avec 74% de R0 et une meilleure survie globale de 24 mois.

#### **4.4.1 Chimiothérapie d'induction**

Peu d'essais randomisés concluants sont disponibles ; l'essai LAPACT (74) de phase II évaluait un schéma par GEMCITABINE et ABRAXANE mais n'obtenait un taux de résection que de 16%, avec 41% d'arrêt prématuré du traitement pour mauvaise tolérance. Un autre essai de phase II, JCOG1407 (75), privilégie tout de même GEMCITABINE ABRAXANE au FOLFIRINOX comme candidat à un essai de phase III, devant un meilleur taux de réponse et une meilleure tolérance clinique.

#### **4.4.2 Radiothérapie de clôture**

Dans l'adénocarcinome localement avancé, là aussi la place de la radiochimiothérapie concomitante reste à définir.

L'essai LAP07 (76) comprenait 2 randomisations successives, la première entre 2 bras (GEMCITABINE ou GEMCITABINE+ERLOTINIB), puis une seconde à 4 mois pour les patients restés stables. La 2<sup>e</sup> randomisation allouait un traitement par GEMCITABINE en entretien (CT), ou une Radiochimiothérapie CAPECITABINE+ 50.4Gy (RCT).

Cet essai a été stoppé prématurément pour futilité (109 décès bras RCT, médiane de survie 13.6 mois, 112 décès bras CT, médiane de survie 11.9 mois) ; néanmoins, les analyses en sous-groupe retrouvaient tout de même une tendance à moins de progression locale, et un temps sans traitement plus long dans le bras RCT..

L'essai randomisé CONKO-007 (77) de phase III, qui comparait 6 mois d'une chimiothérapie d'induction par GEMCITABINE ou FOLFIRINOX à 3 mois de la même chimiothérapie suivi d'une radiochimiothérapie concomitante. Le taux de R0 s'avérait effectivement plus élevé dans le bras CT suivie de RCT, sans que les auteurs n'aient pu parvenir à prouver un effet sur la survie globale (78).

## **5 La nécessité d'une chimiothérapie adjuvante**

Le pronostic de l'ADKp demeurant sombre malgré une chirurgie de résection bien menée dite R0, avec 80% des opérés à visée curative qui présenteront des métastases dans les 5 ans. Pour cela, il a très tôt été suggéré la nécessité d'un traitement adjuvant, afin de traiter les microcellules métastatiques circulantes (17).

Sur le modèle des chimiothérapies qui étaient jusque-là réalisées dans les cas métastatiques, l'étude CONKO-001 (79) proposait une randomisation, entre surveillance ou GEMCITABINE pendant 6 mois après résection. Il était ainsi démontré une survie globale prolongée et une tendance à un taux de survie globale à 5 ans augmentée à 20.7% pour la GEMCITABINE, contre 10.4% pour la surveillance ( $p = 0.01$ ).

Se posait ensuite la question du protocole de chimiothérapie adjuvante chez les patients réséqués R0, avec plusieurs schémas évalués de bi- voire tri-chimiothérapies (80–82)

Parmi les résultats les plus récents, on note ceux de PRODIGE 24, dont le suivi à 5 ans a été publié en 2022. Chez les patients avec une résection R0, la gemcitabine était comparée au mFOLFIRINOX pendant 6 mois, avec une différence significative en faveur du mFOLFIRINOX et une survie globale à 5 ans de 43% et une survie médiane globale de 53 mois (contre respectivement 31% et 35 mois pour la GEMCITABINE).

Une des problématiques est la réalisation effective de la chimiothérapie adjuvante, qui, selon certaines études, ne pourrait effectivement être réalisée que dans 50 à 60% (83) des cas, et souvent non menée à son terme, de par la survenue de complications post-opératoires graves notamment. Ainsi, Poiraud & al. évoquait en 2023 que 42% des patients ne recevaient pas de chimiothérapie adjuvante, 68% n'avaient pas de schéma complet, et que seuls 18.6% des patients avaient pu recevoir le protocole entier (84).

## **6 Objectif**

Comme nous l'avons vu, les progrès récents en matière notamment de chimiothérapie ont permis de redéfinir les standards de prise en charge de l'adénocarcinome pancréatique borderline ou localement avancé, que ce soit en matière de schémas

d'induction, ou de prise en charge chirurgicale. Il n'y a cependant pas de consensus reconnu, avec une prise en charge qui diffère selon les centres.

L'objectif de cette étude était d'effectuer une *snapshot study* ciblant les patients avec un adénocarcinome pancréatique borderline ou localement avancé opéré. Cette étude a été réalisée de manière prospective, permettant de donner une évaluation sur un an des pratiques. L'objectif principal était d'étudier la qualité de la résection et le taux de réalisation de la chimiothérapie adjuvante, facteurs prouvés comme influençant la survie globale et la survie sans récurrence.

Les objectifs secondaires étaient d'étudier ces mêmes facteurs en sous-groupes, mais aussi d'évaluer quels schémas thérapeutiques d'induction étaient réalisés, le taux de résection effective de ces malades explorés chirurgicalement, et les techniques chirurgicales mises en œuvre (résection vasculaire, etc.), et les taux de complications et de décès qui y étaient associés.

# Article en Anglais

## 1 Introduction

Pancreatic adenocarcinoma is characterized by poor prognosis (1) and limited treatment options, with radical surgery (33), followed by adjuvant chemotherapy being the only cure to date. However, less than 20% of patients qualify for upfront surgery, as the majority present with metastatic or with borderline/locally advanced tumors (BLPC, LAPC) at the time of diagnosis (3). For BLPC and LAPC, chemotherapy is the first line of treatment (85). The development of new chemotherapy protocols (5) and their encouraging outcomes have brought a paradigm shift for patients with BLPC and LAPC, offering a renewed hope for potential curative surgery. Notably, recent meta-analyses have demonstrated that neoadjuvant chemotherapy has improved the survival rates of patients with BLPC and LAPC (66,73). Furthermore, recent data indicates that resection after induction FOLFIRINOX is associated with comparable or superior outcomes in patients with BLPC and LAPC, compared to upfront surgery (85). Nevertheless, there is a lack of consensus on the management of BLPC and LAPC patients with regards to the chemotherapy induction protocol (67,70,74,75,86), the impact of chemoradiotherapy (71,76) and the indications of extended pancreatectomy (49). The current literature provides only limited and heterogeneous data on the indications, benefits, and optimal use of adjuvant chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy (87,88).

Our aim was to establish a French review of clinical practices, by conducting a prospective study (PALASS : Pancreas borderline And Locally Advanced Snapshot Study) to assess the management of BLPC and LAPC. This large multicenter study focused on oncological strategies and surgical outcomes, to provide a comprehensive overview of clinical practices in France.

## **2 Methods**

### **2.1 Study design**

PALASS is a prospective, multicenter study, including 27 French high-volume centers for pancreatic surgery. Patients were enrolled over a 1 year period, from September 2022 to September 2023.

#### **2.1.1 Inclusion and exclusion criteria**

All patients undergoing surgery for resection of borderline or locally advanced pancreatic adenocarcinoma, as defined by NCCN Version 2.2021 classification (4) were included in our study. Pathological confirmation was required; however, patients with a strong suspicion of the diagnosis and an inability to obtain pathological confirmation despite undergoing three biopsies were also included.

We excluded patients aged <18 years and patients who underwent pancreatectomy for other cancers or surgical exploration without intent of pancreatic resection.

Thereby, patients who underwent surgery with the initial intent of resection but, due to intraoperative findings, did not undergo resection were included. Conversely, patients undergoing surgery with a palliative objective, such as those requiring diversion surgery due to obstruction and without initial intention for resection were excluded.

Patients with other pathological findings following definitive pathological analysis were retrospectively excluded.

### **2.2 Patients and data**

The data was prospectively collected by the main investigator in each center using an electronic Case Report Form (e-CRF), and managed using REDCap (Research Electronic Data Capture) electronic data capture tools (89). REDCap is a secure, web-based software for building and managing databases for research studies.

We collected data on various preoperative features, including age, BMI, medical history, circumstances of diagnosis, clinical information, biological markers (CA 19.9 in U/mL, bilirubin in  $\mu\text{mol/L}$ ), imaging data (CT scan, MRI, endoscopic ultrasound),

pathological findings, neoadjuvant treatment (chemotherapy and/or radiotherapy, regimen), and the nature of treatment response (clinical, biological, morphological).

We also compiled perioperative data, such as venous and arterial invasion, extended pancreatectomy, type of resection performed, venous or arterial resection, method of reconstruction, type of pancreatic anastomosis, pancreatic stump closure technique, use of drainage, operative duration, blood loss volume (mL), and occurrence of perioperative blood transfusion.

Postoperative complications were documented using the Dindo-Clavien score (52). Specific complications of pancreatic surgery were evaluated using the ISGPS classification for Post-Operative Pancreatic Fistula (POPF) (53), Post-Pancreatectomy Hemorrhage (PPH) (56), and Delayed Gastric Emptying (DGE) (54). Postoperative mortality was defined as mortality occurring within 90 days or during hospital stay. Additionally, supplementary data regarding pathological findings, margin status, readmission, and use of adjuvant chemotherapy were also collected.

## **2.3 Statistical analysis**

Analysis was conducted using R (R Core Team, 2020) and RStudio (Rstudio Team, 2020). Qualitative variables were expressed in numbers and percentages. Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation (SD).

The independence between two qualitative variables was tested using the Fisher or Chi-square tests. Independence between a qualitative and a quantitative variable was tested using the Student or Wilcoxon-Mann-Whitney tests, as appropriate.

Statistical tests were bilateral. The  $p$  values were considered significant at the 5% threshold. Confidence intervals were calculated at 95%.

All patients were provided with comprehensive oral information and written documentation regarding the study. They provided oral consent if they accepted participation or written refusal if they declined. The protocol was reviewed and approved by the ethics committee of Clermont-Ferrand University Hospital in France, as an MR004 assay (Huriet Law). The PALASS study was registered on ClinicalTrial.gov (NCT05470738).



### 3 Results

#### 3.1 Study population

Overall, 256 patients were recruited for the PALASS study, with complete records available for 155 participants. Seven patients were subsequently excluded because they did not meet the inclusion criteria, ultimately leading to the analysis of 148 patients.

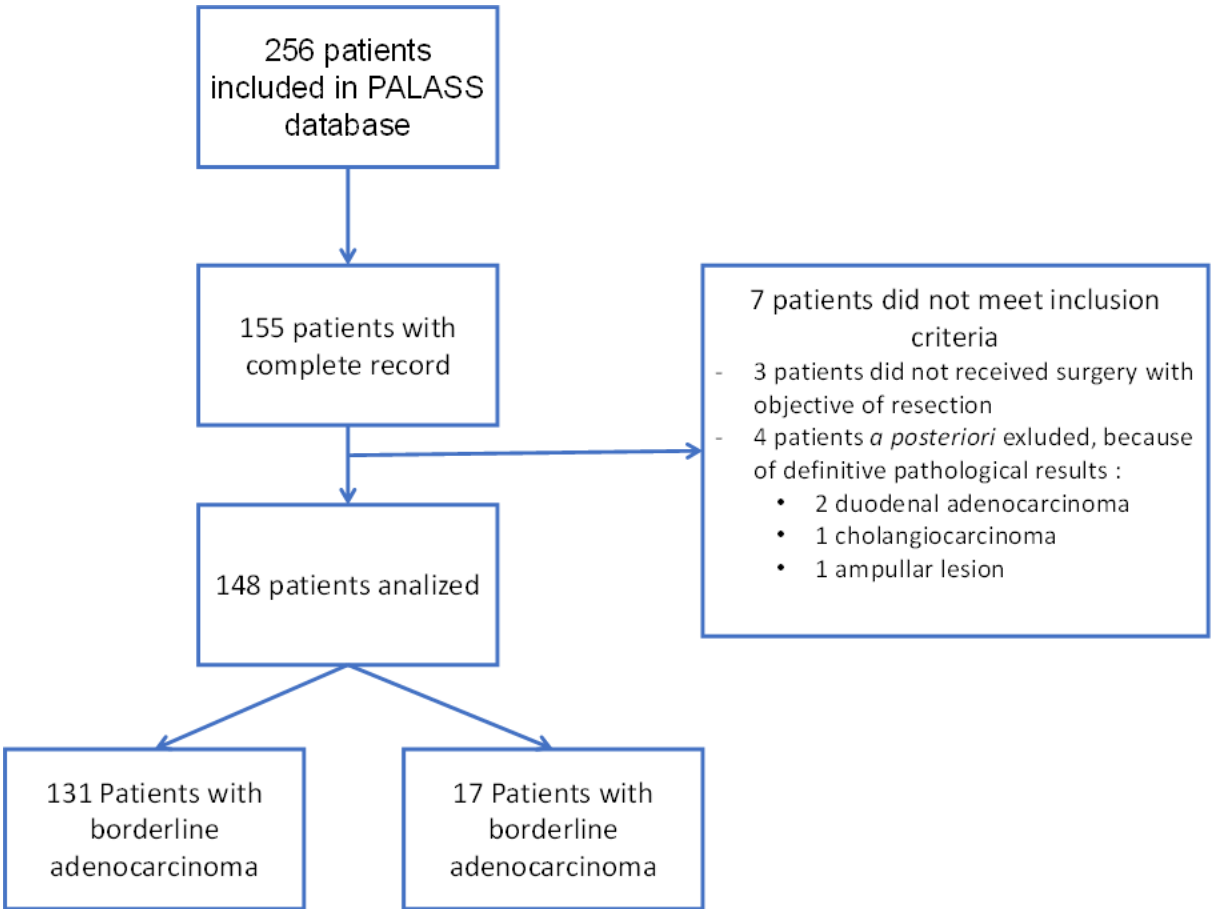


Figure 8

Flow chart study

Patient demographic characteristics are detailed in [Table 5](#) Two sub-groups were identified: BLPC (131 patients) and LAPC (17 patients) groups. There was no significant difference between the two groups. Interestingly, although not reaching statistical significance (p=0.0623), there appeared to be a notable disparity in sex

distribution between BLPC and LAPC. In BLPC, the distribution was approximately equal between males and females, while in LAPC, there was a two-third male for one-third female ratio.

Furthermore, the mean age was 66.1 years and the mean BMI was 24.6 kg/m<sup>2</sup>. Patients had an ASA-2 status in 55% of cases. Moreover, 43% of patients did not have any major comorbidities.

The predominant comorbidities reported were cardiovascular (34%) and metabolic (25%). Conversely, digestive (2%) and renal (1%) comorbidities were less frequent.

**Table 5**

**Patient demographic characteristics**

		BLPC (n=131)	LAPC (n=17)	Total	p-value
Sex	Male	61 (47%)	12 (71%)	73/148 (49%)	0.0623
	Female	70 (53%)	5 (29%)	75/148 (51%)	
Age	mean in years (sd)	66.3 (8.4)	65.2 (9.9)	66.1 (8.5)	0.8061
BMI	in kg/m <sup>2</sup> (sd)	24.6 (5.1)	24.9 (5.8)	24.6 (5.2)	0.7477
ASA status	ASA 1	11 (8%)	3 (18%)	14/148 (9%)	0.2455
	ASA 2	75 (57%)	7 (41%)	82/148 (55%)	
	ASA 3	45 (34%)	7 (41%)	52/148 (35%)	
Comorbidities	No comorbidity	59 (45%)	5 (29%)	64/148 (43%)	0.2211
	Curative				
	anticoagulant therapy	19 (15%)	3 (20%)	22/144 (15%)	0.7026
	Cardiovascular comorbidity	44 (34%)	7 (41%)	51/148 (34%)	0.5356
	Pulmonary comorbidity	7 (5%)	0 (0%)	7/148 (5%)	1
	Metabolic comorbidity	32 (24%)	5 (29%)	37/148 (25%)	0.7662
	Digestive comorbidity	2 (2%)	1 (6%)	3/148 (2%)	0.3084
	Renal comorbidity	1 (1%)	0 (0%)	1/148 (1%)	1

Neoplastic comorbidity	16 (12%)	2 (12%)	18/148 (12%)	1
History of abdominal surgery	64 (49%)	7 (41%)	71/148 (48%)	0.5510
History of alcohol abuse	16 (12%)	2 (12%)	18/148 (12%)	1
History of smoking	56 (43%)	8 (50%)	64/147 (44%)	0.5807

### 3.2 Disease diagnosis

Investigations, tumor features, and contact vessels are described in [Table 6](#).

At diagnosis, 84% of tumors were localized at the cephalo-isthmic level of the pancreas. Specifically, there was a significantly higher level of left-sided pancreatic cancers in the LAPC group.

The main symptom at diagnosis was jaundice in half of the cases. However, the rate of jaundice was significantly higher in the BLPC group compared to the LAPC group (53% against 24% respectively,  $p=0.02$ ). Other symptoms included deterioration of general status and abdominal pain (32% and 34%). Notably, the rate of abdominal pain was similar in the two groups.

Remarkably, hepatic MRI was not conducted in 7% of cases. Interestingly, 5 patients (4%) in the BLPC group exhibited secondary hepatic lesions. PET-FDG scans were carried out in only 29% of cases.

Specifically, the diagnosis was confirmed in 82% of cases after a single biopsy. In 98% of cases, pathological confirmation was successfully obtained within three biopsies, in accordance with recommended guidelines.

As anticipated, there were notable distinctions in arterial and venous contact between BLPC and LAPC groups. Interestingly, venous (Superior Mesenteric Vein or Portal Vein (SMV-PV) ) contact was observed in approximately half of cases in both BLPC and LAPC groups, while arterial contact was more prevalent in the LAPC group. Specifically, the rate of superior mesenteric artery (SMA), coeliac axis (CA), and common hepatic artery (CHA) contacts were respectively 59%, 41%, and 47% in the LAPC group and 15%, 10%, and 12% in the BLPC group.

**Table 6**

***Tumor features and investigations realized at diagnosis***

		BLPC (n=131)	LAPC (n=17)	Total	p value
Tumor localisation	Right pancreas	111 (85%)	11 (65%)	122/148 (82%)	0.0817
	Left pancreas	20 (15%)	6 (35%)	26/148 (18%)	
Clinical manifestation	Jaundice	70 (53%)	4 (24%)	74/148 (50%)	0.0203
	DGC	42 (32%)	6 (35%)	48/148 (32%)	0.7888
	Pain	45 (34%)	6 (35%)	51/148 (34%)	0.9386
	Pancreatitis	11 (8%)	1 (6%)	12/148 (8%)	1
	New onset diabetes	3 (2%)	0 (0%)	3/148 (2%)	1
	Fortuitous diagnose	11 (8%)	1 (6%)	12/148 (8%)	1
CA 19-9	mean in U/mL (sd)	964.0 (2478.4)	1159.9 (1831.1)	987.2 (2405.9)	0.3854
Realisation of Enhanced CT-scanner		130 (99%)	17 (100%)	147/148 (99%)	1
Realisation of Hepatic MRI	Yes	121 (92%)	17 (100%)	138/148 (93%)	0.6053
	No	10 (8%)	0 (0%)	10 (7%)	
Presence of secondary hepatic lesions	Yes	5 (4%)	0 (0%)	5/146 (3%)	1
	No	126 (96%)	15 (100%)	141 (97%)	
Realisation of 18F-FDG PET	Not realised	99 (76%)	12 (71%)	111/148 (75%)	0.222
	Systematic	12 (9%)	0 (0%)	12/148 (8%)	
	Decided because of clinical/ biological/imaging features	20 (15%)	5 (29%)	25/148 (17%)	
No suspicious metastatic lymph nodes		110 (84%)	11 (65%)	121/148 (82%)	0.0874
SMA contact	No contact	112 (85%)	7 (41%)	119/148 (80%)	<0.0001
	BLPC contact	19 (15%)	5 (29%)	24/148 (16%)	
	LAPC contact	0 (0%)	5 (29%)	5/148 (3%)	
CA contact	No contact	118 (90%)	10 (59%)	128/148 (86%)	<0.0001

	BLPC contact	13 (10%)	3 (18%)	16/148 (11%)	
	LAPC contact	0 (0%)	4 (24%)	4/148 (3%)	
	No contact	70 (53%)	8 (47%)	78/148 (53%)	
SMV-PV contact	BLPC contact	61 (47%)	4 (24%)	65/148 (44%)	<0.0001
	LAPC contact	0 (0%)	5 (29%)	5/148 (3%)	
	No contact	115 (88%)	9 (53%)	124/148 (84%)	
CHA contact	BLPC contact	16 (12%)	2 (12%)	18/148 (12%)	<0.0001
	LAPC contact	0 (0%)	6 (35%)	6/148 (4%)	
	Not realised	3 (2%)	0 (0%)	3/148 (2%)	
Realisation of Endoscopic UltraSonography	Systematic	89 (68%)	16 (94%)	105/148 (71%)	
	Decided because of clinical/biological/imaging features	39 (30%)	1 (6%)	40/148 (27%)	0.0827
	No biopsy realised	4 (3%)	0 (0%)	4/148 (3%)	
Pathological findings	Neoplastic invasion	109 (83%)	12 (71%)	121/148 (82%)	0.1991
	No neoplastic invasion	14 (11%)	3 (18%)	17/148 (11%)	
	Equivocal	4 (3%)	2 (12%)	6/148 (4%)	
If no pathological diagnose obtained on 1st exam, realisation of a new exam ?	No 2nd exam realised	92 (84%)	9 (69%)	101/148 (83%)	
	Neoplastic invasion	10 (9%)	2 (15%)	12/122 (10%)	0.1832
	No neoplastic invasion	5 (5%)	1 (8%)	6/122 (5%)	
	Equivocal	2 (2%)	1 (8%)	3/122 (2%)	
If no pathological diagnose obtained on 1st and 2nd exam, realisation of a new exam ?	No 3rd exam realised	100 (94%)	9 (82%)	109/117 (93%)	
	Neoplastic invasion	4 (4%)	2 (18%)	6/117 (5%)	0.2629
	No neoplastic invasion	1 (1%)	0 (0%)	1/117 (1%)	
	Equivocal	1 (1%)	0 (0%)	1/117 (1%)	

### 3.3 Preoperative therapy

All therapeutics regimens are detailed in [Table 7](#). 55% of patients received biliary drainage preoperatively.

Induction chemotherapy was administered in nearly all cases (96% overall, and 100% in LAPC group), mainly by FOLFIRINOX protocol (94%). Other protocols were FOLFOX, FOLFIRI, GEMZAR-ABRAXANE or GABRINOX. The number of cycles of neoadjuvant chemotherapy was significantly higher in the LAPC group compared to the BLPC group (9.6 vs 7.3,  $p=0.0011$ ). 5 patients (4%) in BLPC-group did not receive any chemotherapy.

17% of patients received preoperative radiotherapy (RT) (16% in BLPC, 24% in LAPC). When RT was administered, it was indicated systematic in approximately half of the cases. Other reasons for RT included stability under chemotherapy (38% of RT), progression under RT (4% of RT), or chemotherapy intolerance (4% of RT).

Overall, the clinical response rate was 70%. A biological response was obtained in 76% of cases, although CA 19-9 levels remained high in both groups (mean 179 U/mL). Additionally, the morphological response rate was of 64%.

Staging laparoscopy was more frequently performed in patients with LAPC (29% vs 9%,  $p=0.0301$ ).

**Table 7**

**Induction protocols and reevaluation**

		BLPC (n=131)	LAPC (n=17)	Total	Test
<b>Biliary drainage</b>	None	56 (43%)	11 (65%)	67/148 (45%)	0.1999
	Endoscopic retrograde				
	Cholangiopancreatograph	72 (55%)	6 (35%)	78/148 (53%)	
	y				
	Percutaneous transhepatic	3 (2%)	0 (0%)	3/148 (2%)	
<b>Induction CT</b>		126 (96%)	17 (100%)	143/148 (97%)	1
CT protocol	FOLFIRINOX	110 (87%)	16 (94%)	126/143 (88%)	1
	FOLFOX	3 (2%)	0 (0%)	3/143 (2%)	

	FOLFIRINOX + maintenance protocol	9 (7%)	1 (6%)	10/143 (7%)	
	Other (GEMZAR-ABRAXANE, GABRINOX, FOLFIRI)	4 (4%)	0 (0%)	4/143 (3%)	
Number of cycles	mean of cycles (sd)	7.6 (3.3)	9.8 (2.7)	7.8 (3.3)	0.0011
CT tolerance	Good	75 (60%)	15 (88%)	90/141 (64%)	0.0983
	Mean	40 (32%)	2 (12%)	42/141 (30%)	
	Bad	9 (7%)	0 (0%)	9/141 (6%)	
CT early discontinuation		10 (8%)	0 (0%)	10/143 (7%)	0.6080
<b>Induction RT</b>		21 (16%)	4 (24%)	25/148 (17%)	0.4904
RT indication	Systematic	11 (55%)	2 (50%)	13/24 (54%)	0.3235
	Stability under CT	8 (40%)	1 (25%)	9/24 (38%)	
	Progression under CT	0 (0%)	1 (25%)	1/24 (4%)	
	CT intolerance	1 (5%)	0 (0%)	1/24 (4%)	
Clinical response	Response	87 (71%)	13 (76%)	100/139 (72%)	0.8074
	No response / stable	34 (28%)	4 (24%)	38/139 (27%)	
	Progression	1 (1%)	0 (0%)	1/139 (1%)	
Biological response	Decreased	84 (75%)	13 (87%)	97/127 (76%)	0.6779
	Stable	21 (19%)	2 (13%)	23/127 (18%)	
	Increased	7 (6%)	0 (0%)	7/127 (6%)	
CA 19-9	mean in U/mL (sd)	160.1 (454.0)	317.5 (744.3)	179.6 (497.6)	0.2991
Tumor response	Response	80 (64%)	11 (65%)	91/142 (64%)	1
	No response / Stable	43 (34%)	6 (35%)	49/142 (35%)	
	Progression	1 (1%)	0 (0%)	1/142 (1%)	
	Not evaluable	1 (1%)	0 (0%)	1/142 (1%)	
Diagnostic staging laparoscopy	Not realized	117 (91%)	12 (71%)	129/146 (88%)	0.0301
	Systematic	0 (0%)	0 (0%)	0/146 (0%)	
	Decided because of clinical/biological/imaging features	12 (9%)	5 (29%)	17/146 (12%)	

### 3.4 Surgical data

The surgical data is outlined in [Table 8](#). Most patients underwent an open pancreatectomy, while a small subset (N=7) received minimally invasive procedures (Laparoscopic = 4, Robotic = 3). Hepatic metastases were detected in 2 patients and peritoneal metastases were observed in 3 patients.

For approximately half of the patients, the SMA-first approach was used to assess for resectability. This approach was used significantly more in the LAPC group, accounting for 76% compared to 48% in the BLPC group ( $p = 0.027$ ), and a higher incidence of SMA invasion was observed in the LAPC group (24% vs. 3%,  $p = 0.004$ ). Surgery was not performed when the frozen section examination of periarterial tissues yielded a positive result.

Para-aortic lymph node picking was performed in half of the patients. In 5% of cases, it yielded a positive result, leading to termination of the procedure for all affected patients.

The rate of resection was of 89% (90% in BLPC-group, 82% in LAPC-group). When resection was not feasible, the reasons included peritoneal cancer (N = 3), hepatic metastasis (N = 2), positive para-aortic lymphadenectomy results (N = 3 patients), and positive frozen diagnosis of peri-arterial tissues (N = 4). Surgical characteristics of patients who did not undergo resection are outlined in [Annexe 3](#).

**Table 8**

**Findings at explorative surgery**

		BLPC (n=131)	LAPC (n=17)	Total	Test
Type of approach	Median laparotomy	40 (31%)	5 (29%)	45/148(30%)	0.7149
	Transverse laparotomy	75 (57%)	11 (65%)	86/148 (58%)	
	L	4 (3%)	0 (0%)	4/148 (3%)	
	Inverted L	3 (2%)	0 (0%)	3/148 (2%)	
	Laparoscopy	7 (5%)	0 (0%)	7/148 (5%)	
	Robot-assisted laparoscopy	2 (2%)	1 (6%)	3/148 (2%)	



Peritoneal cancer		2 (2%)	1 (6%)	3/148 (2%)	0.3084
Hepatic metastasis		1 (1%)	1 (6%)	2/148 (1%)	0.2172
Superior mesenteric artery first approach		64 (49%)	13 (76%)	77/47 (52%)	0.0344
Superior Mesenteric Artery invasion		3 (2%)	4 (24%)	7/148 (5%)	0.0035
Staged frozen biopsy of peri arterial tissues		23 (18%)	10 (59%)	33/146 (23%)	0.0006
Paraortic lymph node picking	Not realized	66 (51%)	10 (59%)	76 (52%)	0.5320
	Realized	64 (49%)	7 (41%)	71/147 (48%)	
When picking realized : Frozen section diagnostic	Absence of invasion	55 (95%)	7 (100%)	62/65 (95%)	1
	Presence of invasion	3 (5%)	0 (0%)	3/65 (5%)	
Coeliac trunk invasion		4 (3%)	4 (24%)	8/148 (5%)	0.0064
Hepatic artery invasion		5 (4%)	0 (0%)	5/148 (3%)	1
Inferior Vena Cava invasion		2 (2%)	0 (0%)	2/148 (1%)	1
Decision to perform curative resection	Yes	118 (90%)	14 (82%)	132/148 (89%)	0.3982
	No	13 (10%)	3 (18%)	16/148 (11%)	

Operative time, estimated blood-loss, and specific vascular resection are detailed below ([Table 9](#)).

Importantly, the rate of SMA resection was 1% (1 patient in the LAPC group). Portal vein resection was performed in 63% of patients (60% and 86% of patients in BLPC and LAPC-group, respectively ( $p = 0.009$ )). In these patients, circular reconstruction, and end-to-end reconstruction were more frequently performed (55%).

We noted a lateral resection of inferior vena cava in 2 patients in the BLPC group.

With regards to reconstruction following pancreatoduodenectomy, the predominant approach involved pancreaticojejunostomy (83%). Pancreatic duct stenting was performed in 60% of cases. ([Annexe 4](#)).

Concerning stump closure after distal pancreatectomy, details of technique, when available, are displayed in [Annexe 4](#).

**Table 9**

**Resection characteristics and vascular involvement**

		BLPC (n=131, n resected = 118)	LAPC (n=17, n resected = 14)	Total	test
Operative time	mean in min (sd)	388.3 (131.5)	386.6 (166.6)	388.1 (135.4)	0.8453
Estimated blood loss	mean in mL (sd)	349.0 (332.7)	457.1 (492.2)	364.5 (359.2)	0.4256
Intraoperative transfusion	Oui	5 (4%)	2 (12%)	7/146 (5%)	0.1889
Type of procedure	Standard pancreatoduodenectomy (Whipples)	55 (47%)	1 (7%)	56/132 (42%)	0.0027
	Extended pancreatoduodenectomy	36 (31%)	6 (43%)	42/132 (32%)	
	Distal pancreatectomy and splenectomy	2 (2%)	0 (0%)	2/132 (2%)	
	Distal pancreatectomy and spleen preservation	3 (3%)	0 (0%)	3/132 (2%)	
	Extended distal pancreatectomy	9 (8%)	4 (29%)	13/132 (10%)	
	Total pancreatectomy and splenectomy	2 (2%)	1 (7%)	3/132 (2%)	
	Total pancreatectomy and spleen preservation	9 (8%)	0 (0%)	9/132 (7%)	
Superior mesenteric artery	No resection or reconstruction needed	121 (100%)	13 (93%)	134/135 (99%)	0.1037
	Resection without reconstruction	0 (0%)	1 (7%)	1/135 (1%)	
Common hepatic artery	No resection or reconstruction needed	117 (97%)	9 (64%)	126/135 (93%)	0.0004
	Resection without reconstruction	2 (2%)	4 (29%)	6/135 (4%)	
	Circular resection and end-to-end reconstruction	1 (1%)	0 (0%)	1/135 (1%)	
	Circular resection and autologous / cadaveric graft	1 (1%)	1 (7%)	2/135(1%)	

Proper hepatic artery	No resection or reconstruction needed	117 (97%)	13 (93%)	130/135 (96%)	0.2208
	Resection without reconstruction	1 (1%)	0 (0%)	1/135 (1%)	
	Circular resection and end-to-end reconstruction	3 (2%)	0 (0%)	3/135 (2%)	
	Circular resection and autologous / cadaveric graft	0 (0%)	1 (7%)	1/135 (1%)	
Coeliac trunk	No resection or reconstruction needed	118 (98%)	10 (71%)	128/135 (95%)	0.0022
	Resection without reconstruction	3 (2%)	4 (29%)	7/135 (5%)	
Superior Mesenteric vein/portal vein	No resection or reconstruction needed	48 (40%)	2 (14%)	50/135 (37%)	0.0093
	Resection without reconstruction	2 (2%)	0 (0%)	2/135 (1%)	
	Lateral resection and direct stitching	17 (14%)	6 (43%)	23/135 (17%)	
	Lateral resection and patch	3 (2%)	0 (0%)	3/135 (2%)	
	Circular resection and end-to-end reconstruction	44 (36%)	3 (21%)	47/135 (35%)	
	Circular resection and prosthetic reconstruction	6 (5%)	1 (7%)	7/135 (5%)	
Omental flap	Circular resection and autologous / cadaveric graft	1 (1%)	2 (14%)	3/135 (2%)	1
		100 (81%)	13 (87%)	113/138 (82%)	
Drainage		125 (97%)	15 (94%)	140/145 (97%)	0.4475

### 3.5 Post operative outcomes

The average hospital stay was 15.9 days, with an average intensive care unit stay of 3.1 days. As described in [Table 10](#), the rate of severe complications ( $\geq$  III according to Clavien-Dindo score) was of 15%. As expected, patients with LAPC tumors exhibited a higher incidence of severe complications compared to those with BLPC tumors (12% vs 25%, respectively).

Regarding specific complications of pancreatic surgery, 19% of patients suffered from POPF, leading to death in 4% of cases. Likewise, the rate of PPH was 6%, with 33% of these patients dying from this complication. Lastly, 31% of patients had DGE after pancreatectomy. Postoperative complications are detailed in [Table 10](#). Pancreatectomy-specific complications as defined by ISGPS are detailed in [Annexe 5](#).

The rate of reoperation was 9% and varied between the two groups (8% in BLPC vs 18% in LAPC), although the difference was not statistically significant. Overall, intrahospital mortality was 5%, with significantly higher levels in LAPC group (18%) compared to the BLPC group (3%) ( $p = 0.033$ ).

The causes of deaths included common hepatic artery stump leak ( $N = 1$ ), non-occlusive mesenteric ischemia ( $N = 1$ ), hepatic artery bypass thrombosis ( $N = 1$ ), massive hemorrhages ( $N = 1$ ), and septic and hemorrhagic shock in the context of pancreatic fistula ( $N = 1$ ).

**Table 10**

**Post operative course : complication, reintervention, death**

		BLPC	LAPC	Total	test
Use of somatostatin analogs	None	104 (81%)	14 (82%)	118 (81%)	0.6388
	Systematic	12 (9%)	2 (12%)	14 (10%)	
	Because cases's features	5 (4%)	1 (6%)	6 (4%)	
	Treatment POPF	8 (6%)	0 (0%)	8 (5%)	
Severe complication ( $\geq$ Grade III Clavien Dindo)		17 (13%)	4 (25%)	21/144 (15%)	0.2539
POPF	None	104 (81%)	13 (81%)	117/145 (81%)	0.3274

	Grade I	9 (7%)	1 (6%)	10/145 (7%)	
	Grade II	12 (9%)	1 (6%)	13/145 (9%)	
	Grade III	3 (2%)	0 (0%)	3/145 (2%)	
	Grade IV	1 (1%)	0 (0%)	1/145 (0.5%)	
	Grade V	0 (0%)	1 (6%)	1/145 (0.5%)	
PPH	None	122 (94%)	15 (94%)	137/146 (94%)	0.4803
	Grade I	1 (1%)	0 (0%)	1/146 (0.5%)	
	Grade III	4 (3%)	0 (0%)	4/146 (3%)	
	Grade IV	1 (1%)	0 (0%)	1/146 (0.5%)	
	Grade V	2 (2%)	1 (6%)	3/146 (2%)	
DGE	None	86 (66%)	14 (88%)	100/144 (69%)	0.4285
	Grade I	14 (11%)	1 (6%)	15/144 (10%)	
	Grade II	28 (22%)	1 (6%)	29/144 (20%)	
	Grade III	2 (2%)	0 (0%)	2/144 (1%)	
Biliary leakage	None	124 (95%)	16 (100%)	140/146 (96%)	1
	Grade I	1 (1%)	0 (0%)	1/146 (1%)	
	Grade II	2 (2%)	0 (0%)	2/146 (1%)	
	Grade III	3 (2%)	0 (0%)	3/146 (2%)	
Portal vein thrombosis	None	126 (97%)	16 (100%)	142/146 (97%)	1
	Grade I	1 (1%)	0 (0%)	1/146 (1%)	
	Grade II	3 (2%)	0 (0%)	3/146 (2%)	
Chyle leak	None	107 (82%)	13 (81%)	120/146 (82%)	0.8982
	Grade I	10 (8%)	2 (12%)	12/146 (8%)	
	Grade II	10 (8%)	1 (6%)	11/146 (8%)	
	Grade III	3 (2%)	0 (0%)	3/146 (2%)	
ICU stay	mean in days (sd)	3.1 (3.7)	2.5 (3.7)	3.1 (3.7)	0.6424
IMC/HDU stay	mean in days (sd)	4.4 (6.8)	4.9 (5.5)	4.5 (6.6)	0.4796
Total hospital stay	mean in days (sd)	16.1 (9.5)	14.4 (5.7)	15.9 (9.2)	0.91
Surgical reintervention		10 (8%)	3 (18%)	13/147 (9%)	0.1761
Post-operative death		4 (3%)	3 (18%)	7/147 (5%)	0.0339

### 3.6 Pathological findings, quality of resection

Tumor features are outlined in [Table 11](#). The rate of achieving a complete resection (R0) was 84% (BLPC: 83%, LAPC: 85%). Consequently, the rate of microscopical incomplete resection was 16%. The invaded margins included veinous (38%), arterial (38%), pancreatic section (19%), and posterior (23%) margins.

Notably, 5 (4%) patients achieved a complete pathological response. Furthermore, over half of the patients (58%) had no positive lymph node (N0) in the final pathological examination.

**Table 11**

**Pathological findings and quality of resection**

		BLPC	LAPC	Total	Test
Adenocarcinoma histologic variant	Pancreatic ductal adenocarcinoma	112 (93%)	12 (86%)	124/135 (92%)	0.3549
	Adenosquamous carcinoma	3 (2%)	1 (7%)	4/135 (3%)	
	No tumor remnant (ypT0N0)	4 (3%)	1 (7%)	5/135 (4%)	
	Other : Acinar cell carcinoma, IPMN with invasive adenocarcinoma	6 (5%)	1 (7%)	7/135 (5%)	
Tumor size	Mean in mm (sd)	26.8 (13.4)	34.4 (27.2)	27.6 (15.5)	0.3549
Primary tumor (T)	T0	4 (3%)	1 (7%)	5/132 (4%)	0.0647
	Tis	1 (1%)	0 (0%)	1/132 (1%)	
	T1	31 (26%)	3 (21%)	34/132 (26%)	
	T2	64 (54%)	5 (36%)	69/132 (52%)	
	T3	15 (13%)	2 (14%)	17/132 (13%)	
	T4	3 (3%)	3 (21%)	6/132 (5%)	
Regional lymph node (N)	N0	68 (58%)	8 (57%)	76/132 (58%)	1
	N1	38 (32%)	5 (36%)	43/132 (33%)	
	N2	11 (9%)	1 (7%)	12/132 (9%)	
	M0	114 (96%)	14 (93%)	128/134 (96%)	0.5166

Distant metastasis (M)	M1	5 (4%)	1 (7%)	6/134 (4%)	
Resection margins	R0	96 (83%)	11 (85%)	107/128 (84%)	
	R1	19 (17%)	2 (15%)	21/128 (16%)	1
	R2	0 (0%)	0 (0%)	0/128 (0%)	
Total number of lymph nodes resected (N)	mean(sd)	19.8 (9.6)	23.6 (10.6)	20.2 (9.7)	0.2373
Total number of positive lymph nodes resected (N+)	mean(sd)	1.4 (3.1)	0.9 (1.5)	1.4 (3.0)	0.9178
Lymphovascular invasion		32 (27%)	3 (21%)	35/134 (26%)	1
Perineural invasion		83 (70%)	9 (64%)	92/132 (70%)	0.7593

### 3.7 Follow-up at 3-months

At follow up, the rate of chemotherapy initiation was 65%. There was no significant difference between two groups (BLPC group 66%, LAPC group 57%,  $p=0.559$ ).

Adjuvant chemotherapy was not administered for patients with poor clinical status (40%) and for others for whom this chemotherapy was not deemed useful (55%), particularly in cases of LAPC.

Furthermore, the rate of readmission was 22%, with no significant difference between the two groups (20% and 22% for BLPC and LAPC, respectively). Causes of readmission are detailed in [Annexe 6](#).

Three patients (2%) died prior to the 3-months follow-up due to liver metastatic progression (1 patient in the BLPC group), colic perforation (1 patient in the BLPC group), and PPH (1 patient in the LAPC group).

The 90-day postoperative mortality was 6.89%. There was a significant ( $p=0.017$ ) difference between the LAPC (23.52%) and the BLPC groups (4.58%). The 3-months follow up data is displayed in [Table 12](#).

**Table 12**

***Adjuvant chemotherapy and 3-months complications***

		BLPC	LAPC	Total	test
Chemotherapy initiation within 3-months post operatively	Yes	82 (66%)	8 (57%)	90/138 (65%)	0.5592
	No	42 (34%)	6 (43%)	48/138 (35%)	
Reason for no realisation of chemotherapy	No indication	22 (52%)	4 (80%)	26/47 (55%)	0.5049
	Poor clinical state	18 (43%)	1 (20%)	19/47 (40%)	
	Denial from the patient	2 (5%)	0 (0%)	2/47 (4%)	
Pancreatic leakage	None	117 (95%)	13 (100%)	130/136 (96%)	1
	Grade I	5 (4%)	0 (0%)	5/136 (4%)	
	Grade II	1 (1%)	0 (0%)	1/136 (1%)	
False aneurysm	None	122 (99%)	12 (92%)	134/136 (99%)	0.1827
	Grade III	1 (1%)	0 (0%)	1/136 (1%)	
	Grade V	0 (0%)	1 (8%)	1/136 (1%)	
Gastroparesis	None	114 (92%)	12 (92%)	126/137 (92%)	0.4256
	Grade I	7 (6%)	0 (0%)	7/137 (5%)	
	Grade II	3 (2%)	1 (8%)	4/137 (3%)	
Post-operative diabetes	None	106 (85%)	10 (77%)	116/137 (85%)	0.3055
	Grade I	5 (4%)	0 (0%)	5/137 (4%)	
	Grade II	13 (10%)	3 (23%)	16/137 (12%)	
Insulin admission at 3-months post-operatively		26 (21%)	4 (29%)	30/135 (22%)	0.512
Exocrine pancreatic failure	None	73 (59%)	7 (50%)	80/138 (58%)	0.7647
	Grade I	13 (10%)	1 (7%)	14/138 (10%)	
	Grade II	38 (31%)	6 (43%)	44/138 (32%)	
Pancreatic enzyme supplementation at 3-months post-operatively		92 (75%)	10 (71%)	102 (74%)	0.7537
Readmission		28 (22%)	3 (20%)	31/141 (22%)	1
3-month death		2 (2%)	1 (6%)	3/144 (2%)	0.2995
Total post-operative mortality (in hospital or 90-days mortality)		6/128 (4.68%)	4/17 (23.52%)	10/145 (6.89%)	0.0178



## 4 Discussion

To our knowledge, PALASS is the first snapshot study assessing clinical practices in the management of borderline and locally advanced pancreatic cancer. Our results underscore the heterogeneous management of BLPC and LAPC in France. Notably, we observed a high rate of postoperative mortality, especially after pancreatectomy for LAPC. These findings strongly suggest that the management of these patients requires specialized expertise and a multidisciplinary approach.

In the PALASS study, the main induction chemotherapy protocol consists of FOLFIRINOX. The use of induction FOLFIRINOX is supported by various retrospective meta-analyses. Janssen & al. (BLPC) (69) and Chen & al. (LAPC) (90) demonstrated higher rates of resection, R0, and overall survival with induction FOLFIRINOX.

The results of PREOPANC-2, a phase III prospective study comparing GEMCITABINE to FOLFIRINOX induction therapy in BLPC and resectable adenocarcinoma (70) are currently pending. As for locally advanced tumors, the NEOPAN (PRODIGE 29) study, a phase III study evaluating FOLFIRINOX against GEMCITABINE induction protocol is still ongoing. Preliminary results presented at the 2022 ESMO congress, revealed a 2 months increase in progression free survival in the FOLFIRINOX group, while overall survival remained similar (91).

In our study, the rate of induction chemoradiotherapy was low, and it was administered for various clinical indications. This is consistent with the absence of conclusive trials and, consequently the lack of a consensus regarding the use of preoperative radiotherapy. For BLPC patients, the phase III PREOPANC trial demonstrated improved overall survival with radiochemotherapy; however, it is worth noting that the control arm in this trial was upfront surgery, rather than FOLFIRINOX (71). For LAPC patients, the LAP07 study, which compared chemoradiotherapy with chemotherapy alone (GEMCITABINE), was terminated prematurely due to futility (76). CONKO-007 showed a higher R0 rate in the chemoradiotherapy arm compared to chemotherapy alone, although it did not have a significant impact on overall survival (78). We await the results of PANDAS (PRODIGE 44), which is evaluating the use of FOLFIRINOX or FOLFIRINOX combined with radiotherapy in the induction protocol (72).

In our study, some patients did not have vascular contact (or  $<180^\circ$  portal vein contact), yet they were still considered as borderline based on clinical assessment. It is worth noting that clinical assessment can be subjective and may vary between physicians. To ensure the classification of patients with these characteristics, we contacted each center that had included a patient presenting these features to verify the borderline status of the patients. Furthermore, some centers clarified that, for instance, even a contact of less than  $180^\circ$  on SMV without deformation was considered as “borderline lesion”, deviating from the NCCN definition (4). In other words, these patients may have been considered resectable by other centers.

Another possible reason for physicians to categorize pancreatic lesions as “borderline” could be realization of the administration induction chemotherapy itself. Previous research has suggested that induction chemotherapy might be beneficial in upfront resectable patients. For instance, Birrer et al. proposed in a meta-analysis that disease-free survival is prolonged when adjuvant chemotherapy is administered, compared to with upfront surgery (92). We are also awaiting the results of PANACHE-01 (PRODIGE 48), which is evaluating neoadjuvant chemotherapy versus upfront surgery for resectable patients (93).

Therefore, considering these BLPC patients as “borderline” may be a strategy for physicians to offer neoadjuvant chemotherapy, given the potential benefits it may provide to patients.

Moreover, our findings indicate that only a small number of BDLA patients underwent upfront surgery, and the reasons for not administering induction chemotherapy remain unknown. A meta-analysis conducted by Versteijne & al. has demonstrated lower overall survival in BLPC patients undergoing upfront surgery (66).

Furthermore, our results show a high rate of preoperative hepatic MRI (93%). This aligns with the French security indicator guideline, with aims for a realization rate of 90% or higher. Marion-Audibert demonstrated that 10% of unnecessary laparotomies can be avoided using MRI to detect hepatic metastases at an earlier stage and to

identify false-positive diagnoses in 3,4% of cases (30). Altmayer & al. showed in a recent meta-analysis that MRI reduced futile laparotomy in 6% of cases, with a number needed to treat of 16 patients. However, despite positive MRI results, a few patients in our study who underwent surgery did not have metastases found during surgery or at 3-months follow-up.

In our study, para-aortic lymph node picking was realized in half of the cases. This reflects the mixed conclusions from previous studies regarding its impact on overall survival. In a prospective monocentric study, Schwarz & al. showed that when para-aortic lymph node picking yielded a positive result in resectable patients, overall survival was significantly lower (9.7 vs. 28.5 months in the picking-negative group). However, multivariate analysis results from Sperti & al. demonstrated that positive picking did not influence overall survival (94). Lastly, Pande & al. highlighted that, when picking was positive, there was no difference in overall survival when the adjuvant protocol was completely conducted. In our study, when para-aortic lymph node yielded positive results, resection was never performed.

In the PALASS study, some arterial resections have been performed. Previous monocentric retrospective studies reported higher morbidity and mortality rates associated with arterial resections (CHA, SMA, CA) . Specifically, Tee & al. reported a 13% mortality rate, and 54% major morbidity rate (95), although mortality rates have decreased over the years until most recently. Moreover, Bachellier & al. reported a 5,1% mortality rate, and 41,5% major morbidity rate (96) and suggested that arterial resection can be performed in specialized centers. Generalizing these procedures may pose challenges, considering that the data originates from monocentric high-volume centers. Therefore, arterial resection should be carefully considered in selected patients, and should systematically be prepared in these cases.

R0 resection was achieved in 84% of cases. The R0 resection was 83% in BLPC group, which is higher than the rate of 68% previously reported in PREOPANC study (71). This could be explained by the use of GEMCITABINE and radiotherapy in BLPC patients in the PREOPANC study, as opposed to the use of FOLFIRINOX in our study. Several studies have demonstrated that neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX

was associated with greater pathological response, higher rates of R0 resection, and improved outcomes (97,98), when compared to GEMCITABINE. Similarly, in LAPC group, the rate of R0 resection in our study was higher than those reported in previous studies, such as the 74% rate reported by Suker & al. (73).

Our results highlight a high rate of postoperative mortality, especially in patients with LAPC. This result is consistent with previous retrospective studies. In a monocentric study of patients with BLPC and LAPC, Addeo & al. reported that mortality at 90 days after pancreatectomy was of 6.7% (65). Similar findings have been reported by Truty & al. (99).

Notably, mortality was higher in the LAPC group, which contrasts with previously published data. In a recent meta-analysis by Rombouts & al., the mortality was significantly lower compared to our findings (3%) (100).

Moreover, our results highlight a lower rate of severe complications (15%) than expected. Indeed, Mackay & al. reported a 24% rate in a retrospective nationwide Dutch study (101). Similarly, Merkow & al. reported a 23.2% rate in a nationwide American study (102). We have anticipated a higher incidence of severe complications, especially given the elevated mortality rate.

These discrepancies could be attributed to the limited number of patients in this group, potentially leading to an overestimation of the mortality rate and an underestimation of the severe complications rate. Additionally, it is important to note that these rates are derived from an intermediate analysis and may not accurately reflect the true postoperative mortality and severe complication rates in these patients.

With regards to POPF, the rate in our study (22%) is lower than previously reported rates (25-30% depending on definitions) (103). This finding may be associated with the fact that nearly all patients received induction therapy (chemotherapy alone or chemoradiotherapy), which could have altered the texture of the pancreas, potentially reducing the risk of POPF.

In the PALASS study, 65% of patients received adjuvant chemotherapy. This result is consistent with data previously reported. For instance, Poiraud & al. and Adam & al.

reported rates of 58% and 61% respectively for initiation chemotherapy after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma (84) (104). Similarly, Van Veldhuisen & al. and Van Roessel & al reported rates of 61 % and 66% respectively for adjuvant chemotherapy in resected BLPC or LAPC patients (87) (105).

Some centers considered adjuvant chemotherapy as not indicated for 55% of patients who did not receive adjuvant treatment. This finding highlights the lack of consensus regarding the necessity of adjuvant chemotherapy for patients with BLPC and LAPC (105). In a retrospective multicentric analysis conducted by Van Roessel & al., no significant difference in overall survival was observed between the groups that received adjuvant chemotherapy and those who did not, when induction FOLFIRINOX had been preoperatively administered. Nonetheless, subgroups analysis indicated that chemotherapy may be beneficial when metastatic lymph nodes were present. Alternatively, Kurahara & al., suggested that adjuvant chemotherapy might be beneficial only in patients with high CA 19-9 levels after induction treatment (such as in patients with poor induction response). They found that adjuvant chemotherapy improved overall and recurrence-free survival for these patients (88). Additionally, Perri & al. demonstrated that the median of RFS was significantly higher when adjuvant chemotherapy was administered (17 vs. 12 months,  $p=0.04$ ) (106). Conversely, Van Veldhuisen & al. indicated that the number of neoadjuvant cycles and the use adjuvant chemotherapy were not correlated with overall survival after resection (87). Further studies are needed to ascertain the actual impact of adjuvant chemotherapy following neoadjuvant FOLFIRINOX in patients with BLPC and LAPC.

This study has several limitations. Firstly, results of the PALASS study are not definitive and final analysis are expected soon. This could explain some findings regarding the LAPC group. Secondly, a low proportion of the patients included in this study deviated from the BLPC or LAPC classifications of the NCCN guidelines. This reflects the inadequacy of current guidelines in accurately categorizing some patients with non-resectable tumors. Thirdly, this study took the form of a Snapshot longitudinal report, with data collected within the 3-months follow-up. However, outcomes following pancreatectomy could change significantly beyond this timeframe. For instance, Marchese & al., have reported a 1-year mortality rate of 20% following pancreatectomy for cancer (107).

## **5 Conclusion**

This snapshot study provides a real-life insight into the management of BLPC and LAPC in France. While neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX has now become the gold standard, the definition of resectability and the indications for adjuvant chemotherapy remain subjects of non-consensus among expert pancreatic surgeons in France.

## Conclusion en Français

Les résultats préliminaires de la cohorte PALASS, prospective multicentrique nationale, montrent que la prise en charge des adénocarcinomes borderline et localement avancés est très hétérogène en France. L'utilisation du FOLFIRINOX en schéma d'induction est maintenant le gold standard. Il n'y a pas de consensus parmi les protocoles d'induction ou adjuvant, ou concernant l'étendue de la chirurgie. Les taux de mortalité sont significatifs malgré l'expertise des centres.

# Liste des tables

- Table 1 24 - Définition du caractère borderline ou localement avancé d'une tumeur, selon ses contacts vasculaires (17,32)
- Table 2 31 - Définition de la fistule post-opératoire selon l'état clinique, la réalisation d'un traitement spécifique, l'aspect morphologique, la persistance d'un module de drainage à 3 semaines, la réalisation d'une reprise chirurgicale, la survenue d'un décès (53)
- Table 3 31 - Définition de la fistule post-opératoire selon l'état clinique, la réalisation d'un traitement spécifique, l'aspect morphologique, la persistance d'un module de drainage à 3 semaines, la réalisation d'une reprise chirurgicale, la survenue d'un décès (53)
- Table 4 32 - Définition de la gastroparésie post-pancréatectomie, selon la durée de persistance d'une sonde naso-gastrique, l'impossibilité de prise alimentaire orale, la survenue de vomissements et la nécessité d'emploi de prokinétiques (54)
- Table 5 42 - Patients demographic characteristics
- Table 6 44 - Tumor features and investigations realized at diagnose
- Table 7 46 - Induction protocols and reevaluation
- Table 8 48 - Findings at explorative surgery
- Table 9 50 - Resection characteristics, with vascular involvement
- Table 10 52 - Post operative course : complication, reintervention, death
- Table 12 54 - Pathological findings, quality of resection
- Table 13 56 - Realization of adjuvant chemotherapy and 3-months complications



# Liste des figures

- Figure 1 15 - Le pancréas et ses rapports anatomiques (d'après l'Atlas d'Anatomie humaine de Netter, 8e édition (18) )
- Figure 2 16 - Canal de Wirsung et de Santorini (d'après l'Atlas d'Anatomie humaine de Netter, 8e édition (18) )
- Figure 3 17 - Vascularisation artérielle pancréatique, vue postérieure (d'après l'Atlas d'Anatomie humaine de Netter, 8e édition (18) )
- Figure 4 17 - Vascularisation veineuse pancréatique, vue postérieure (d'après l'Atlas d'Anatomie humaine de Netter, 8e édition (18) )
- Figure 5 18 - Nomenclature des ganglions lymphatiques des ganglions péri-pancréatiques (Adapté de la Japan Pancreas Society. Classification of pancreatic carcinoma. 2nd English edition. Tokyo: Kanehara & Co. Ltd; 2003.) (20)
- Figure 6 19 - Vue microscopique de coupe pancréatique (d'après l'Atlas d'Anatomie humaine de Netter, 8e édition (18) )
- Figure 7 30 - Curage recommandé pour une lésion du pancréas gauche (à gauche) et du pancréas droit (à droite). Les relais ganglionnaires concernés sont grisés (Adapté de la Japan Pancreas Society. Classification of pancreatic carcinoma. 2nd English edition. Tokyo: Kanehara & Co. Ltd; 2003 (20)).
- Figure 8 41 - Flow chart study

# Références

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
2. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg.* juin 1995;221(6):721-31; discussion 731-733.
3. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *The Lancet.* 27 mars 2004;363(9414):1049-57.
4. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, Cardin DB, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 1 avr 2021;19(4):439-57.
5. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 12 mai 2011;364(19):1817-25.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
7. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone AM, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer.* 2018;124(13):2785-800.
8. Henley SJ, Ward EM, Scott S, Ma J, Anderson RN, Firth AU, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer.* 2020;126(10):2225-49.
9. Nierengarten MB. Annual report to the nation on the status of cancer. *Cancer.* 1 janv 2023;129(1):8-8.
10. Panorama des cancers en France\_2021.pdf [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.e-cancer.fr/pdf\\_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France\\_2021.pdf](https://www.e-cancer.fr/pdf_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France_2021.pdf)
11. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* juill 2012;23(7):1880-8.
12. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4) - PubMed [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/21536662/>

13. Bracci PM, Wang F, Hassan MM, Gupta S, Li D, Holly EA. Pancreatitis and pancreatic cancer in two large pooled case-control studies. *Cancer Causes Control CCC*. nov 2009;20(9):1723-31.
14. Islami F, Goding Sauer A, Gapstur SM, Jemal A. Proportion of Cancer Cases Attributable to Excess Body Weight by US State, 2011-2015. *JAMA Oncol*. 1 mars 2019;5(3):384-92.
15. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 1 nov 2016;1(3):226-37.
16. Song S, Wang B, Zhang X, Hao L, Hu X, Li Z, et al. Long-Term Diabetes Mellitus Is Associated with an Increased Risk of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *PloS One*. 2015;10(7):e0134321.
17. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet JB, Bauguion L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. déc 2018;50(12):1257-71.
18. Elsevier Masson SAS [Internet]. [cité 29 août 2023]. Atlas Netter d'anatomie humaine | Livre + Compl. | 9782294773693. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/atlas-netter-danatomie-humaine-9782294773693.html>
19. Gutta A, Fogel E, Sherman S. Identification and management of pancreas divisum. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. nov 2019;13(11):1089-105.
20. Tol JAMG, 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*. 1 sept 2014;156(3):591-600.
21. Masson E. EM-Consulte. [cité 15 août 2023]. Physiologie du pancréas exocrine. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/707203/physiologie-du-pancreas-exocrine>
22. Mostafa ME, Erbarut-Seven I, Pehlivanoglu B, Adsay V. Pathologic classification of "pancreatic cancers": current concepts and challenges. *Chin Clin Oncol*. janv 2018;6(6):3-3.
23. Maitra A, Hruban RH. Pancreatic cancer. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:157-88.
24. Hruban RH, Klimstra DS. Adenocarcinoma of the pancreas. *Semin Diagn Pathol*. nov 2014;31(6):443-51.
25. Neuzillet C, Sauvanet A, Hammel P. Prognostic factors for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Visc Surg*. 1 sept 2011;148(4):e232-43.
26. Kalsner MH, Barkin J, MacIntyre JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer*. 15 juill 1985;56(2):397-402.
27. van der Gaag NA, Kloek JJ, de Castro SMM, Busch ORC, van Gulik TM, Gouma DJ. Preoperative Biliary Drainage in Patients with Obstructive Jaundice: History and Current Status. *J Gastrointest Surg*. 1 avr 2009;13(4):814-20.

28. ACHBT. [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr). 2019 [cité 15 août 2023]. Conduites à tenir devant des patients atteints d'adénocarcinomes du pancréas - Ref : REFADPANCRSYN19. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Conduites-a-tenir-devant-des-patients-atteints-d-adenocarcinomes-du-pancreas>
29. Huang Z, Liu F. Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. août 2014;35(8):7459-65.
30. 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*. nov 2018;211(5):W217-25.
31. HAS. [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr). 2021 [cité 28 août 2023]. Adénocarcinome du pancréas : indicateurs de qualité et de sécurité des soins - Ref : DONIQSSPANC21. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Adenocarcinome-du-pancreas-indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins>
32. 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*. 1 janv 2018;18(1):2-11.
33. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 1 oct 2012;23:vii33-40.
34. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2014;32(6):504-12.
35. van der Gaag NA, Rauws EAJ, van Eijck CHJ, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJGM, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med*. 14 janv 2010;362(2):129-37.
36. 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*. août 2015;221(2):380-9.
37. Moole H, Bechtold M, Puli SR. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. *World J Surg Oncol*. 11 juill 2016;14(1):182.
38. Tol J a. MG, van Hooft JE, Timmer R, Kubben FJGM, van der Harst E, de Hingh IHJT, et al. Metal or plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer. *Gut*. déc 2016;65(12):1981-7.
39. Cancer du pancréas : rapport présenté au 112e Congrès français de chirurgie, Paris, 6-8 octobre 2010 - J.-R. Delpero - Librairie Mollat Bordeaux [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: <https://www.mollat.com/livres/1447430/j-r-delpero-cancer-du-pancreas-rapport-presente-au-112e-congres-francais-de-chirurgie-paris-6-8-octobre-2010>

40. Duodéno pancréatectomie céphalique par laparotomie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S0246042422921041>
41. van Hilst J, de Rooij T, Bosscha K, Brinkman DJ, van Dieren S, Dijkgraaf MG, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* mars 2019;4(3):199-207.
42. Pessaux P, Varma D, Arnaud JP. Pancreaticoduodenectomy: Superior Mesenteric Artery First Approach. *J Gastrointest Surg.* 1 avr 2006;10(4):607-11.
43. Pancréatectomies gauches par laparotomie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S0246042422921065#hl0000321>
44. Miao Y, Lu Z, Yeo CJ, Vollmer CM, Fernandez-del Castillo C, Ghaneh P, et al. Management of the pancreatic transection plane after left (distal) pancreatectomy: Expert consensus guidelines by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 1 juill 2020;168(1):72-84.
45. Korrel M, Jones LR, van Hilst J, Balzano G, Björnsson B, Boggi U, et al. Minimally invasive versus open distal pancreatectomy for resectable pancreatic cancer (DIPLOMA): an international randomised non-inferiority trial. *Lancet Reg Health Eur.* août 2023;31:100673.
46. 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.* avr 2014;101(5):530-8.
47. Pande R, Chughtai S, Ahuja M, Brown R, Bartlett DC, Dasari BV, et al. Para-aortic lymph node involvement should not be a contraindication to resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Gastrointest Surg.* 27 mai 2022;14(5):429-41.
48. Hartwig W, Vollmer CM, Fingerhut A, Yeo CJ, Neoptolemos JP, Adham M, et al. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* juill 2014;156(1):1-14.
49. Delperro JR, Sauvanet A. Vascular Resection for Pancreatic Cancer: 2019 French Recommendations Based on a Literature Review From 2008 to 6-2019. *Front Oncol.* 2020;10:40.
50. Kim PTW, Wei AC, Atenafu EG, Cavallucci D, Cleary SP, Moulton CA, et al. Planned versus unplanned portal vein resections during pancreatoduodenectomy for adenocarcinoma. *Br J Surg.* sept 2013;100(10):1349-56.
51. Malleo G, Maggino L, Ferrone CR, Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Capelli P, et al. Number of Examined Lymph Nodes and Nodal Status Assessment in Distal Pancreatectomy for Body/Tail Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg.* déc 2019;270(6):1138-46.
52. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg.* août 2004;240(2):205.

53. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. juill 2005;138(1):8-13.
54. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. nov 2007;142(5):761-8.
55. Roulin D, Cerantola Y, Demartines N, Schäfer M. Systematic review of delayed postoperative hemorrhage after pancreatic resection. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. juin 2011;15(6):1055-62.
56. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH)—An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. juill 2007;142(1):20-5.
57. Schuh F, Mihaljevic AL, Probst P, Trudeau MT, Müller PC, Marchegiani G, et al. A Simple Classification of Pancreatic Duct Size and Texture Predicts Postoperative Pancreatic Fistula: A classification of the International Study Group of Pancreatic Surgery. *Ann Surg*. 1 mars 2023;277(3):e597-608.
58. Ellis RJ, Brock Hewitt D, Liu JB, Cohen ME, Merkow RP, Bentrem DJ, et al. Preoperative risk evaluation for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol*. juin 2019;119(8):1128-34.
59. Chong E, Ratnayake B, Lee S, French JJ, Wilson C, Roberts KJ, et al. Systematic review and meta-analysis of risk factors of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy in the era of 2016 International Study Group pancreatic fistula definition. *HPB*. 1 août 2021;23(8):1139-51.
60. Addeo P, Delpero JR, Paye F, Oussoultzoglou E, Fuchshuber PR, Sauvanet A, et al. Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HPB*. janv 2014;16(1):46-55.
61. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg*. juill 2006;244(1):10-5.
62. Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, Sohn TA, Pitt HA, Yeo CJ. Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. *Ann Surg*. mai 1999;229(5):693-8; discussion 698-700.
63. Farges O, Bendersky N, Truant S, Delpero JR, Pruvot FR, Sauvanet A. The Theory and Practice of Pancreatic Surgery in France. *Ann Surg*. nov 2017;266(5):797.
64. El Amrani M, Clement G, Lenne X, Farges O, Delpero 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*. nov 2018;268(5):799-807.
65. Addeo P, Rosso E, Fuchshuber P, Oussoultzoglou E, De Blasi V, Simone G, et al. Resection of Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinomas after Neoadjuvant Chemotherapy. *Oncology*. 2015;89(1):37-46.

66. 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.* juill 2018;105(8):946-58.
67. Ghaneh P, Palmer DH, Cicconi S, Halloran C, Psarelli EE, Rawcliffe CL, et al. ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 20 mai 2020;38(15\_suppl):4505-4505.
68. van Dam JL, Janssen QP, Besselink MG, Homs MYV, van Santvoort HC, van Tienhoven G, et al. Neoadjuvant therapy or upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer.* 2022;10.
69. Janssen QP, Buettner S, Suker M, Beumer BR, Addeo P, Bachellier P, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Patient-Level Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 1 août 2019;111(8):782-94.
70. Janssen QP, van Dam JL, Bonsing BA, Bos H, Bosscha KP, Coene PPLO, et al. Total neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy and adjuvant gemcitabine for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2 trial): study protocol for a nationwide multicenter randomized controlled trial. *BMC Cancer.* 23 mars 2021;21(1):300.
71. Versteijne E, van Dam JL, Suker M, Janssen QP, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 avr 2022;40(11):1220-30.
72. Institut de Cancérologie de Lorraine. Two Arm, Prospective, Multicenter Randomized Phase II Trial of Neoadjuvant Modified Folfirinox Regimen, With or Without Preoperative Concomitant Chemoradiotherapy in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Carcinoma [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 déc [cité 12 août 2023]. Report No.: NCT02676349. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02676349>
73. 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.* juin 2016;17(6):801-10.
74. Philip PA, Lacy J, Portales F, Sobrero A, Pazo-Cid R, Manzano Mozo JL, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPACT): a multicentre, open-label phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* mars 2020;5(3):285-94.
75. Ozaka M, Nakachi K, Kobayashi S, Ohba A, Imaoka H, Terashima T, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRINOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel for locally advanced pancreatic cancer (JCOG1407). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2023;181:135-44.
76. Hammel P, Huguet 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.* 3 mai 2016;315(17):1844-53.

77. Fietkau R, Grützmann R, Wittel UA, Croner RS, Jacobasch L, Neumann UP, et al. R0 resection following chemo (radio)therapy improves survival of primary inoperable pancreatic cancer patients. Interim results of the German randomized CONKO-007± trial. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* janv 2021;197(1):8-18.
78. Fietkau R, Ghadimi M, Grützmann R, Wittel UA, Jacobasch L, Uhl W, et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemotherapy alone for nonresectable locally advanced pancreatic cancer: First results of the CONKO-007 trial. *J Clin Oncol.* juin 2022;40(16\_suppl):4008-4008.
79. 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.* 9 oct 2013;310(14):1473-81.
80. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, Okamura Y, Konishi M, Matsumoto I, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet Lond Engl.* 16 juill 2016;388(10041):248-57.
81. 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 Lond Engl.* 11 mars 2017;389(10073):1011-24.
82. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 oct 2017;35(29):3330-7.
83. Bertens KA, Massman JD, Helton S, Garbus S, Mandelson MM, Lin B, et al. Initiation of adjuvant therapy following surgical resection of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): Are patients from rural, remote areas disadvantaged? *J Surg Oncol.* juin 2018;117(8):1655-63.
84. Poiraud C, Lenne X, Bruandet A, Theis D, Bertrand N, Turpin A, et al. Adjuvant Chemotherapy Omission after Pancreatic Cancer Resection A French Nationwide Study [Internet]. In Review; 2023 août [cité 5 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-3209288/v1>
85. 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.* déc 2015;22 Suppl 3:S1196-1205.
86. van Dam JL, Janssen QP, Besselink MG, Homs MYV, van Santvoort HC, van Tienhoven G, et al. Neoadjuvant therapy or upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer.* 2022;10.
87. van Veldhuisen E, Klomp maker S, Janssen QP, Hilal MA, Alseidi A, Balduzzi A, et al. Surgical and Oncological Outcomes After Preoperative FOLFIRINOX Chemotherapy in Resected Pancreatic Cancer: An International Multicenter Cohort Study. *Ann Surg Oncol.* 1 mars 2023;30(3):1463-73.



88. Kurahara H, Mataka Y, Idichi T, Iino S, Kawasaki Y, Arigami T, et al. Effectiveness of Adjuvant Therapy in Patients with Pancreatic Cancer Who Underwent Neoadjuvant Therapy. *Ann Surg Oncol*. 1 oct 2021;28(11):6238-45.
89. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support - ScienceDirect [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S1532046408001226>
90. Chen Z, Lv Y, Li H, Diao R, Zhou J, Yu T. Meta-analysis of FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy for locally advanced pancreatic cancer. *Medicine (Baltimore)*. 22 janv 2021;100(3):e24068.
91. Ducreux MP, Desgrippes R, Rinaldi Y, Di Fiore F, Guimbaud R, Follana P, et al. 1296MO PRODIGE 29-UCGI 26(NEOPAN): A phase III randomised trial comparing chemotherapy with folfirinox or gemcitabine in locally advanced pancreatic carcinoma (LAPC). *Ann Oncol*. sept 2022;33:S1136.
92. Birrer DL, Golcher H, Casadei R, Haile SR, Fritsch R, Hussung S, et al. Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer: A New Standard of Care. Pooled Data From 3 Randomized Controlled Trials. *Ann Surg*. nov 2021;274(5):713-20.
93. OncoNormandie. ARCHIMAID. [cité 26 sept 2023]. Etude : PANACHE / PRODIGE 48. Disponible sur: <https://archimaid.fr/index.php?action=show&id=181>
94. Sperti C, Gruppo M, Blandamura S, Valmasoni M, Pozza G, Passuello N, et al. Para-aortic node involvement is not an independent predictor of survival after resection for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 28 juin 2017;23(24):4399-406.
95. 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*. août 2018;227(2):255-69.
96. Bachellier P, Addeo P, Faitot F, Nappo G, Dufour P. Pancreatectomy With Arterial Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: How Can It Be Done Safely and With Which Outcomes?: A Single Institution's Experience With 118 Patients. *Ann Surg*. mai 2020;271(5):932-40.
97. Wolfe AR, Prabhakar D, Yildiz VO, Cloyd JM, Dillhoff M, Abushahin L, et al. Neoadjuvant-modified FOLFIRINOX vs nab-paclitaxel plus gemcitabine for borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer patients who achieved surgical resection. *Cancer Med*. juill 2020;9(13):4711-23.
98. Weniger M, Moir J, Damm M, Maggino L, Kordes M, Rosendahl J, et al. Respect - A multicenter retrospective study on preoperative chemotherapy in locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. sept 2020;20(6):1131-8.
99. Truty MJ, Kendrick ML, Nagorney DM, Smoot RL, Cleary SP, Graham RP, et al. Factors Predicting Response, Perioperative Outcomes, and Survival Following Total Neoadjuvant Therapy for Borderline/Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Ann Surg*. 1 févr 2021;273(2):341-9.
100. Rombouts SJ, Walma MS, Vogel JA, van Rijssen LB, Wilmink JW, Mohammad NH, et al. Systematic Review of Resection Rates and Clinical Outcomes After FOLFIRINOX-Based

Treatment in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol.* déc 2016;23(13):4352-60.

101. Tm M, Fj S, D R, Ba B, K B, Or B, et al. The risk of not receiving adjuvant chemotherapy after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: a nationwide analysis. *HPB [Internet].* févr 2020 [cité 23 sept 2023];22(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31439478/>
102. Merkow RP, Bilimoria KY, Tomlinson JS, Paruch JL, Fleming JB, Talamonti MS, et al. Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer. *Ann Surg.* août 2014;260(2):372-7.
103. Malgras B, Dokmak S, Aussilhou B, Pocard M, Sauvanet A. Management of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Visc Surg.* 1 févr 2023;160(1):39-51.
104. Adam MA, Nassour I, Hoehn R, Hlaviv CA, Bahary N, Bartlett DL, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Pancreatic Adenocarcinoma Lessens the Deleterious Effect of Omission of Adjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 1 juill 2021;28(7):3800-7.
105. van Roessel S, van Veldhuisen E, Klomp maker S, Janssen QP, Abu Hilal M, Alseidi A, et al. Evaluation of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Resected Pancreatic Cancer After Neoadjuvant FOLFIRINOX Treatment. *JAMA Oncol.* 1 nov 2020;6(11):1733-40.
106. Perri G, Prakash L, Qiao W, Varadhachary GR, Wolff R, Fogelman D, et al. Postoperative Chemotherapy Benefits Patients Who Received Preoperative Therapy and Pancreatectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg.* juin 2020;271(6):996.
107. Marchese U, Desbiens JF, Lenne X, Naveendran G, Tzedakis S, Gaillard M, et al. Study of Risk Factors for Readmission After Pancreatectomy for Cancer: Analysis of Nationwide Cohort. *Ann Surg.* 31 mai 2023;

# Annexes

## Annexe 1

### *Pancréatectomies et pancréatectomies étendues (selon Hartwig & al. (48))*

Type of pancreatectomy	Organs included
<b>Pancreatoduodenectomy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Head of the pancreas and uncinata process</li> <li>- Duodenum and first segment of jejunum</li> <li>- Common bile duct and gallbladder</li> <li>- Lymphadenectomy</li> <li>- Sometimes pylorus and/or antrum of stomach - Sometimes elements of the transverse mesocolon exclusive of relevant vasculature (e.g. limited soft tissue contiguous to the tumor, but not including the colon itself)</li> </ul>
<b>Extended pancreatoduodenectomy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Standard pancreatoduodenectomy as defined above plus any of these items :</li> <li>- More than the antrum or distal half of the stomach - colon and/or mesocolon with relevant vascular structures of the transverse mesocolon (ileocolic, right, or middle colic vessels)</li> <li>- Small bowel beyond the first jejuna segment</li> <li>- Portal, superior mesenteric, and/or inferior mesenteric vein</li> <li>- Hepatic artery, celiac trunk, and/or superior mesenteric artery</li> <li>- Inferior vena cava</li> <li>- Right adrenal gland and/or right kidney and/or its vasculature</li> <li>- Liver or diaphragmatic crura</li> </ul>
<b>Distal pancreatectomy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Body and/or tail of the pancreas</li> <li>- Spleen including splenic vessels</li> <li>- Lymphadenectomy</li> <li>- Sometimes fascia of Gerota</li> <li>- Sometimes elements of the transverse mesocolon exclusive of relevant vasculature</li> </ul>
<b>Extended distal pancreatectomy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Standard pancreatoduodenectomy as defined above plus any of these items :</li> <li>- Any type of gastric resection</li> <li>- Colon and/or relevant vascular structures of the transverse mesocolon (middle or left colic vessels)</li> <li>- Small bowel - portal, superior mesenteric, and/or inferior mesenteric vein</li> <li>- Hepatic artery, celiac axis, and/or superior mesenteric artery</li> <li>- Inferior vena cava</li> <li>- Left adrenal gland and/or left kidney and/or its vasculature</li> <li>- Liver or diaphragmatic crura</li> </ul>
<b>Total pancreatectomy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Head, neck, body, and tail of the pancreas</li> <li>- Duodenum and first segment of jejunum</li> <li>- Common bile duct and gallbladder</li> <li>- Spleen including splenic vessels</li> <li>- Lymphadenectomy</li> <li>- Sometimes pylorus and/or antrum of stomach - Sometimes fascia of Gerota</li> <li>- Sometimes elements of the transverse mesocolon exclusive of relevant vasculature</li> </ul>
<b>Extended total pancreatectomy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Standard pancreatoduodenectomy as defined above plus any of these items :</li> <li>- More than the antrum or distal half of the stomach</li> <li>- Colon and/or relevant vascular structures of the transverse mesocolon (ileocolic, right, middle, or left colic vessels)</li> <li>- Small bowel beyond the first jejunal segment</li> <li>- Portal, superior mesenteric, and/or inferior mesenteric vein</li> <li>- Hepatic artery, celiac trunk and/or superior mesenteric artery - inferior vena cava - right and/or left adrenal gland</li> <li>- Kidney and/or its vasculature</li> <li>- Liver or Diaphragmatic crura and/or diaphragm</li> </ul>

## Annexe 2

### *Gravité des complications post-opératoires selon la classification de Dindo-Clavien de I à V (52)*

**TABLE 1.** Classification of Surgical Complications

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

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

**Annexe 3**

**Features of unresected patients after exploration**

label	variable	Decision of resection		Total
		Yes	No	
Peritoneal cancer	Yes	0 (0%)	3 (19%)	3 (2%)
	No	132 (100%)	13 (81%)	145 (98%)
	Total	132 (89%)	16 (11%)	148 (100%)
Hepatic metastasis	Yes	0 (0%)	2 (12%)	2 (1%)
	No	132 (100%)	14 (88%)	146 (99%)
	Total	132 (89%)	16 (11%)	148 (100%)
SMA invasion	Yes	3 (2%)	4 (25%)	7 (5%)
	No	129 (98%)	12 (75%)	141 (95%)
	Total	132 (89%)	16 (11%)	148 (100%)
Staged frozen biopsy of tissues in contact with arterial adventitia	Oui	27 (21%)	6 (40%)	33 (23%)
	Non	104 (79%)	9 (60%)	113 (77%)
	Total	131 (90%)	15 (10%)	146 (100%)
Paraortic picking - Frozen section diagnostic	No neoplastic invasion	56 (100%)	6 (67%)	62 (95%)
	Neoplastic invasion	0 (0%)	3 (33%)	3 (5%)
	Equivocal	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Total	56 (86%)	9 (14%)	65 (100%)
Arterial sheath - Frozen section diagnostic	No neoplastic invasion	27 (100%)	2 (33%)	29 (88%)
	Neoplastic invasion	0 (0%)	4 (67%)	4 (12%)
	Equivocal	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Total	27 (82%)	6 (18%)	33 (100%)
Coeliac trunk invasion	Yes	7 (5%)	1 (6%)	8 (5%)
	No	125 (95%)	15 (94%)	140 (95%)
	Total	132 (89%)	16 (11%)	148 (100%)
Hepatic artery invasion	Yes	2 (2%)	3 (19%)	5 (3%)
	No	130 (98%)	13 (81%)	143 (97%)
	Total	132 (89%)	16 (11%)	148 (100%)
Inferior Vena Cava invasion	Yes	2 (2%)	0 (0%)	2 (1%)
	No	130 (98%)	16 (100%)	146 (99%)
	Total	132 (89%)	16 (11%)	148 (100%)

*Annexe 4*

*Characterics of pancreatic reconstruction or pancreatic stump closure*

		<b>Right or left pancreatic tumor</b>	
		<b>Right pancreas</b>	<b>Left pancreas</b>
Pancreas texture	Soft/normal	29 (27%)	12 (52%)
	Hard/fibrotic	77 (73%)	11 (48%)
	Total	106	23
Size of pancreatic duct (in mm)	< or = 1 mm	5 (5%)	5 (24%)
	2 mm	20 (20%)	8 (38%)
	3 mm	28 (28%)	5 (24%)
	4 mm	14 (14%)	2 (10%)
	> or = 5mm	33 (33%)	1 (5%)
	Total	100	21
Pancreatic anastomosis	None	13 (12%)	
	Pancreaticojejunostomy	89 (83%)	
	Pancreaticogastrostomy	5 (5%)	
	Total	107	
Technique of pancreatic anastomosis	Not realized	17 (16%)	
	Dunking/invagination	21 (20%)	
	Duct-to-mucosa	67 (64%)	
	Total	105	
Pancreatic duct stenting	None	41 (39%)	
	Internalized pancreatic duct stenting	43 (41%)	
	Externalized pancreatic duct stenting	20 (19%)	
Closure of pancreatic remnant stump (if distal pancreatectomy performed)	Missing		9 (34%)
	Hand sewn closure		9 (34%)
	Separate ligation of pancreatic duct		2(7%)
	Reinforced staple line		2 (7%)
	Stapler closure		6 (23%)
	Total		26

## Annexe 5

### Specific complications of pancreatectomy according ISGPS definition

	ISGPS			Total	test
	grade	BLPC	LAPC		
	None	101 (78%)	12 (75%)	113/145 (78%)	
Post Operative	A	16 (12%)	2 (12%)	18/145 (12%)	0.5869
Pancreatic fistula	B	9 (7%)	1 (6%)	10/145 (7%)	
	C	3 (2%)	1 (6%)	4/145 (3%)	
	None	122 (94%)	15 (94%)	137/146 (94%)	
Post-pancreatectomy	A	1 (1%)	0 (0%)	1/146 (1%)	0.6591
haemorrhage	B	3 (2%)	0 (0%)	3/146 (2%)	
	C	4 (3%)	1 (6%)	5/146 (3%)	
	None	86 (66%)	14 (88%)	100/146 (69%)	
Delayed gastric emptying	A	28 (22%)	1 (6%)	29/146 (20%)	0.4826:
	B	13 (10%)	1 (6%)	14/146 (9%)	
	C	3 (2%)	0 (0%)	3/146 (2%)	

## Annexe 6

### Causes of readmissions within 3 months

31 patients needed readmission under 3 months. Causes vary widely :

- 5 because of haemorrhage
- 1 vascular bypass thrombosis
- 2 anastomotic ulcers
- 2 sepsis
- 1 occlusion
- 5 chyle ascitis
- 1 intraabdominal collection
- 1 parietal abscess
- 3 denutrition / gastroparesis / alteration of general status
- 1 abdominal pain
- 2 chemotherapy port infection
- 3 progressions
- 1 pulmonary infection
- 1 urinary infection
- 1 severe hypokaliemia during adjuvant chemotherapy
- 1 *Clostridium difficile* colitis

**AUTEUR : Nom :** ZHANG

**Prénom :** Aline

**Date de Soutenance :** 12/10/2023

**Titre de la Thèse :** Etat des lieux de la prise en charge de l'adénocarcinome pancréatique borderline ou localement avancé en France : résultats préliminaires du snapshot PALASS (Pancreas borderline And Locally Advanced Snapshot Study)

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement :** Chirurgie

**DES + FST ou option :** Chirurgie Viscérale et Digestive

**Mots-clés :** Adénocarcinome pancréatique ; Borderline ; Localement avancé ; Chirurgie ; Snapshot study

**Résumé :**

**Introduction :** L'adénocarcinome pancréatique Borderline (BLPC) ou Localement Avancé (LAPC) pose un challenge en termes de prise en charge, notamment au niveau des schémas d'induction proposés en constante modification et de l'étendue de la chirurgie de résection à mettre en œuvre.

**Matériel et Méthodes :** Tous les patients BLPC ou LAPC opérés dans 27 centres français de haut volume ont été inclus pendant un an (de Septembre 2022 à 2023) dans la cohorte PALASS (*Pancreas borderline And Locally Advanced Snapshot Study*) avec un suivi de 3 mois. Toutes les données pré, per et postopératoires ont été recueillies prospectivement. La résecabilité a été définie selon la classification NCCN et ABC.

**Résultats :** 256 patients sont inclus dans PALASS avec 148 patients analysables (131 BLPC, 17 LAPC). Les lésions étaient céphalo-isthmiques dans 82% des cas. La majorité des patients (97%) ont reçu une chimiothérapie d'induction et seulement 17% ont été traités par radiochimiothérapie. Le taux de résection était de 89% avec 63% de résections veineuses. Le picking ganglionnaire n'était réalisé que dans 48% des cas avec une positivité chez 3 patients. La mortalité à 90 jours était de 6,8%, dont 23,5% dans le groupe LAPC. Le taux de complications graves était de 15%. La chimiothérapie adjuvante a été initiée dans 65% des cas.

**Conclusion :** La prise en charge des BLPC et LAPC en France est très hétérogène en l'absence de consensus. Les taux de mortalité restent significatifs malgré l'expertise des centres.

**Composition du Jury :**

**Président :** Madame le Professeur Stéphanie TRUANT

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Johan GAGNIERE

Madame le Docteur Anne PLOQUIN

**Directeur :** Monsieur le Docteur Mehdi ELAMRANI