



HAL
open science

Métastases hépatiques précoces dans les cancers péri-ampullaires opérés : incidence et facteurs de risque

Anne-Sophie Guérard

► **To cite this version:**

Anne-Sophie Guérard. Métastases hépatiques précoces dans les cancers péri-ampullaires opérés : incidence et facteurs de risque. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01931998

HAL Id: hal-01931998

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931998>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du
troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Anne-Sophie GUERARD

le 8 septembre 2017

**METASTASES HEPATIQUES PRECOCES DANS LES
CANCERS PERI-AMPULLAIRES OPERES : INCIDENCE ET
FACTEURS DE RISQUE**

Membres du jury :

Présidente :

Madame le Professeur Valérie LAURENT

Juges :

Monsieur le Professeur Ahmet AYAV

Monsieur le Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

Madame le Docteur Marie LAFITTE



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseeurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUJEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER
Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT
Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Chantal KOHLER
Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP
International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN
Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU
Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert
PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT -
Francis RAPHAEL
Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET
Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV– Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE
GÉNÉRALE**

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A MON MAITRE ET PRESIDENTE DE THESE

Madame le Professeur Valérie LAURENT

Professeur de radiologie et imagerie médicale, CHRU de Nancy

Merci de me faire l'honneur de juger et présider cette thèse.

Vous m'avez accueillie dans votre spécialité, encouragée et soutenue tout au long ce travail, vous rendant disponible dès que cela était nécessaire.

Merci pour la précision avec laquelle vous m'avez aidée à respecter le rétroplanning.

Merci pour la confiance que vous m'accordez.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de mon profond respect et l'assurance de ma sincère reconnaissance.

Je suis très heureuse de venir travailler dans votre service pendant les deux prochaines années.

A MON MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Ahmet AYAV

Professeur de chirurgie générale et digestive, CHRU de Nancy

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Merci pour votre précieuse collaboration et de votre disponibilité qui nous a permis de mener à bien cette étude.

Je vous sais gré d'avoir pu vous rendre disponible pour assister à cette soutenance.

A MON MAITRE ET JUGE

Monsieur le Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

Maître de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier en hépato-gastro-entérologie, CHRU de Nancy

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. J'espère être à la hauteur dans notre future collaboration.

A MON JUGE

Madame le Docteur Marie LAFITTE

Chef de clinique en radiologie et imagerie médicale, CHRU de Nancy

Je te remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci de m'avoir aidée lors du recueil de données pendant un certain WE d'aout 2016.

Merci pour ta gaieté, ta « fofollitude » (je sais ce n'est pas français) et ton soutien dans les moments difficiles. J'espère faire aussi bien que toi pendant mon clinicat et que l'on va continuer à rigoler pendant les quelques mois que nous ferons ensemble à Brabois. Prends soin de ta petite famille.

A mes parents chéris, vous qui supportez depuis plus de dix ans mes pleurnicheries continuelles. Merci de m'avoir tant apporté, de m'avoir toujours soutenue durant toutes ces années. Je me rends bien compte de la chance que j'ai et je ne vous remercierai jamais assez. Je suis fière d'être votre fille.

A mon frère Thomas, merci d'être venu à ma thèse ! Ca va faire plaisir de te voir après plus d'un an. Profite bien de la Réunion, je vois que tu sembles y être heureux et je t'envie un peu.

A Grand-mère, j'aurais tellement aimé que tu puisses être là aujourd'hui. Je sais que tu penses à moi. Merci pour toutes ces vacances passées chez toi, pour ta gentillesse et ton soutien sans faille.

A Grand-père et Tata, je pense souvent à vous. Vous me manquez. A mémé, j'espère que tu es fière de moi.

A mes cousins, Olivier, Caroline, Adrien, Benoît et Camille, pour tous ces bons moments passés ensemble. A toutes les bêtises que l'on a faites avec brio. Je suis heureuse que vous soyez enfin (!) venus me voir dans l'Est.

A mes oncles et tantes, mes études se terminent enfin. Je vais pouvoir faire plus d'apparitions aux réunions de famille !

A Martinou, merci d'être avec moi depuis 5 ans, de me soutenir, d'être aussi gentil.

On termine enfin tous deux nos études. J'ai hâte que tu t'installés avec moi et Chachou à Nancy l'année prochaine. Vivement qu'on parte en Amérique du Sud ;)

Je t'aime.

A toute la famille Maillard, vous êtes une belle-famille formidable. Spéciale dédicace à Alex pour Photoshop et à Bernard pour la vérification orthographique.

A Anne-Claire et Katia, mes deux meilleures amies (je vous ai mis sur la même ligne et par ordre alphabétique pour éviter toute jalousie). A Anne-Claire que je connais depuis toute petite, avec qui j'ai tout traversé. Je t'aime de tout mon cœur. Bisous à Houssein Cheval. Je n'ai pas envie que tu partes à New-York, je te verrai encore moins. A Katia ma colocataire d'amour, ma petite perle de l'est, que c'est dur de vivre sans toi. Trop hâte de partir au Mexique avec toi pour un EVJF bis. Je suis aussi très heureuse que tu aies pu rencontrer quelqu'un d'aussi exceptionnel que Renaud.

A mes amis de Cherbourg, Zeliha (miette la ...) on a de la chance qu'une grande journaliste nous fasse l'honneur de venir à cet évènement, Charlotte, Benoît et Jean. Je vous remercie du fond du cœur de venir à Nancy et j'aimerais pouvoir vous accueillir plus souvent.

A mes cointernes de Nancy, à Rémi mon ami mon confident, prends le temps de vivre et arrête un peu les « ppt » (vivement qu'on aille à Walt Disney), à Waled mon petit bobo parisien et Mumu pour tous ces moments de rigolades et de solitude

partagés au scanner à 22 H à Brabois ou en neuroradio, à Guillaume B. le soleil de Nancy (tu vas nous manquer !!!), à Alexia S. que j'ai découverte sur ce dernier stage et avec qui j'aurais aimé continuer à travailler, à Charles L dit Charlot je n'oublierai jamais Epinal, à Chloé B, je suis un peu jalouse de ton voyage en Amérique du Sud, à Mathieu Teboul, Mathieu Bayle, Aymeric R et Romain G (merci pour le surnom Ansex et félicitations pour ton prochain mariage !)

A l'équipe de Brabois :

A mes jeunes chefs de Brabois, à Mélanie G, stp prolonge à Brabois !, à Auréline V. ou Dr Renard je serai ta petite Fiona, à Stéphanie B toujours motivée et disponible dans le service, à Clémence Burgain pour ton humour caustique, à Guillaume Lecoanet, reste avec nous au lieu de partir faire du foie gras, à Clémence Balaj pour ta gentillesse et ton excellence et à mes deux brillants PH Isabelle P et Xavier O.

A mes chefs chefs de Brabois, à Damien Mandry, Alix Bertaux, Andrea Sido et Samul Tissier.

A l'équipe de manips et aux infirmières, je suis contente de pouvoir travailler avec vous pendant les deux prochaines années (un bisou spécial à Typh)

A l'équipe de neuroradiologie :

A mes chefs, merci spécialement à Sophie P., Emmanuelle S., Charlotte B., Florence C., Marie-Alexia O. et à tous les manips. J'ai passé un excellent stage chez vous et c'est toujours avec un peu de nostalgie que je passe en neurorad.

A mes cointernes de Tenon, Stéphanie, Anna, Sarah, Elyas et Audrey qui ont si bien intégré la fofolle de Nancy pendant son inter-CHU à Paris. A Seb et Selma mes deux

supers chefs de clinique de Tenon. Au Pr Bazot qui m'a fait aimer la gynécologie.
Merci pour votre disponibilité, vous êtes un professeur incroyable.

A l'équipe d'Epinal, spécialement à Daniel Thomas, dit « Dadou », Philippe Denis, Fred et Nico. Le stage à Epinal reste mon coup de cœur. Dr Thomas vous êtes le médecin auquel j'aimerais le plus ressembler plus tard. Profitez de votre retraite bien méritée en Bretagne. Sarah B, c'est super que tu prennes la relève !!

Au laboratoire CIC-IT/ IADI, merci au Pr Felblinger de m'y avoir accueillie. Ce stage m'a permis de découvrir une autre facette du travail à l'hôpital. Et surtout j'y ai rencontré Julie, une personne exceptionnelle. J'espère que tout va bien pour toi dans ta nouvelle vie à Paris.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Liste des abréviations

AMS: Artère Mésentérique Supérieure

CA 19-9: Carbohydate Antigen 19-9

CTC: Cellules Tumorales Circulantes

DPC: Duodéno pancréatectomie céphalique

ESMO: European Society of Medical Oncology

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

MH: Métastases Hépatiques

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

Se: Sensibilité

Sp: Spécificité

TC: Tronc Coeliaque

TP: Tronc Porte

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| REMERCIEMENTS | 8 |
| SERMENT | 17 |
| 1. PRESENTATION DU SUJET : Le cancer du pancréas | 20 |
| Epidémiologie | 20 |
| Diagnostic | 21 |
| Recommandations en imagerie et bilan de résecabilité | 28 |
| Chirurgie | 32 |
| Récidives précoces | 36 |
| 2. ARTICLE | 37 |
| 3. SYNTHÈSE | 62 |
| 4. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 68 |
| 5. ANNEXE | 75 |

PRESENTATION DU SUJET

LE CANCER DU PANCREAS

Epidémiologie :

Le cancer du pancréas est une cause majeure de décès par cancer dans les pays développés et un des cancers les plus agressifs dans le monde.

En 2017, il représente la 4ème cause de décès par cancer en Occident (1,2) avec 53670 nouveaux cas aux Etats-Unis pour 43090 décès (3).

Son incidence augmente légèrement chaque année (+ 0,3%) et l'on projette qu'il devienne la deuxième cause de décès par cancer en 2020 (4).

Sa survenue est 50 % plus fréquente chez l'homme (5). Dans les deux sexes, l'incidence augmente avec l'âge. 90 % des tumeurs du pancréas sont diagnostiquées après 55 ans (6) avec un pic vers 70 ans (7).

Le ratio mortalité / incidence est proche de 98% (8).

La majorité (>80%) des cancers du pancréas sont liés à des mutations sporadiques. Seule une petite proportion des tumeurs (<10%) est d'origine héréditaire. Les mutations des gènes BRCA2, p16, ATM, STK 11, PRSS1/PRSS2, SPINK1 et PALB2 sont associées à des degrés divers à une augmentation du risque de développer un cancer du pancréas (9). Les facteurs de risque modifiables du cancer du pancréas restent mal connus. Quelques facteurs de risques modifiables ont été identifiés comme le tabagisme, l'obésité, le diabète, l'alimentation et la pancréatite chronique (10–13). D'autres facteurs de risque sont plus débattus comme l'infection à Helicobacter Pylori (14), l'exposition à certains pesticides ou la prise d'aspirine au long cours.

Son pronostic est sombre avec une survie à 5 ans tous stades confondus variant de 2 à 9 % selon les études (2), le plus mauvais de tous les cancers du tube digestif. Seuls 20 % des patients bénéficient d'une résection potentiellement curative (5). Les autres ne sont pas opérables du fait de leur extension locale ou à distance. Ce pronostic péjoratif est attribué à un diagnostic à un stade tardif par l'absence de biomarqueurs cliniques, au manque de traitement efficace et aux récurrences précoces (15).

Diagnostic :

Présentation clinique :

Les symptômes du cancer du pancréas résultent de l'effet de masse de la tumeur sur les structures adjacentes. Environ 60-70% des cancers du pancréas se développent au niveau de la tête du pancréas et c'est à ces lésions que nous nous sommes intéressés.

La plupart des cancers sont asymptomatiques à un stade précoce sans signe clinique spécifique.

Dans la majorité des cas, le patient se présente avec la triade suivante (16) :

- Ictère (38 à 81%) associé à un prurit (26%) par obstruction des voies biliaires.
- Douleur épigastrique (62 à 78%) d'origine biliaire ou canalaire ou par extension de la tumeur au plexus coeliaque.
- Amaigrissement (49 à 84%) avec une perte moyenne d'environ 12 kg et stéatorrhée.

Le diagnostic doit également être évoqué dans des circonstances particulières : pancréatite aiguë (13%), diabète récent (6 à 68%) et douleurs dorsales isolées.

Biologie : marqueur tumoral

Le biomarqueur le mieux validé pour le diagnostic des formes précoces du cancer du pancréas et sa surveillance est le CA 19-9 (Carbohydate Antigen 19-9).

Cependant il n'est pas spécifique des tumeurs du pancréas et son taux peut être augmenté dans d'autres cancers ainsi que dans le diabète.

Une augmentation du CA 19-9 est observée chez 80 % des patients avec une maladie avancée. La sensibilité (Se) du test varie en fonction du stade évolutif de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) (17).

Des faux négatifs sont observés chez 7 -10% des malades ayant un groupe Lewis a négatif et présentant un taux de CA 19-9 indétectable ou inférieur à 1.0 U/mL (18).

Son taux étant également corrélé au niveau de bilirubine, de faux positifs existent en cas de cholestase.

Le CA 19-9 est utilisé comme facteur pronostique et comme marqueur de dissémination de la maladie. Un taux de CA 19-9 préopératoire ≥ 500 UI/ml serait associé à un mauvais pronostic après chirurgie.

Imagerie :

Scanner

Le scanner multiphasique constitue l'examen clef du bilan de l'adénocarcinome pancréatique en routine clinique.

Sa sensibilité pour la détection d'une masse pancréatique est élevée entre 89 et 97 % (19).

Le protocole standard comprend :

- Acquisition abdomino-pelvienne sans injection
- Injection de 1,5mL/kg de produit de contraste à un débit de 3-5 mL/s
- Acquisition sus-mésocolique en phase artérielle à 40-50 s
- Acquisition abdomino-pelvienne en phase portale à 70 s
- +/- Acquisition sus méso-colique en phase tardive à 180 s

L'aspect typique d'un adénocarcinome pancréatique est celui d'une masse hétérogène, plus volontiers hypodense au temps parenchymateux (artériel), de contours indistincts déformant les contours de la glande (figure 1). 11 à 27 % des tumeurs pancréatiques sont isodenses au parenchyme pancréatique après injection, surtout celles de petite taille (20,21).

Les signes indirects sont parfois les seuls à être présents (figure 1):

- Dilatation des voies biliaires, du canal pancréatique principal voire une dilatation bi-canaulaire.
- Interruption brutale du canal pancréatique principal avec dilatation et atrophie parenchymateuse d'amont
- Déformation des contours de la glande avec effet de masse

Cependant, la sensibilité du scanner est plus limitée pour la détection de petites métastases hépatiques ou nodules de carcinose péritonéale.



Figure 1: Aspect scanographique de l'adénocarcinome pancréatique

Masse pancréatique céphalique hypodense au temps artériel, mal limitée et déformant les contours de la glande avec dilatation canalaire (flèche blanche) et atrophie du pancréas caudal en amont.

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM a démontré une efficacité équivalente au scanner dans la détection et le bilan de résecabilité du cancer du pancréas (22) . De par sa moindre disponibilité, elle est moins souvent réalisée dans le bilan diagnostique du cancer du pancréas.

L'IRM est particulièrement utile pour la détection et la caractérisation de masses isodenses au parenchyme pancréatique au scanner ou de petite taille (23,24) grâce à une meilleure résolution en contraste.

Le protocole standard doit associer une IRM pancréatique et des séquences de cholangiopancréato-IRM : axiales T1 multicontraste (*in and opposed-phase*), axiales T2 SSFSE (*Single-Shot Fast Spin Echo*), axiales T2 FSE (*Fast Spin Echo*), Diffusion, 3DMRCP (*3D Magnetic Resonance Cholangiopancretography*), axiales T1 dynamiques sans et après injection de gadolinium.

L'aspect typique du cancer du pancréas en IRM est celui d'une masse mal limitée, hypointense en T1 par rapport au parenchyme pancréatique et hétérogène en T2. Après injection de Gadolinium, la lésion présente un rehaussement progressif de type fibreux (figure2) pour devenir iso-intense au temps tardif.

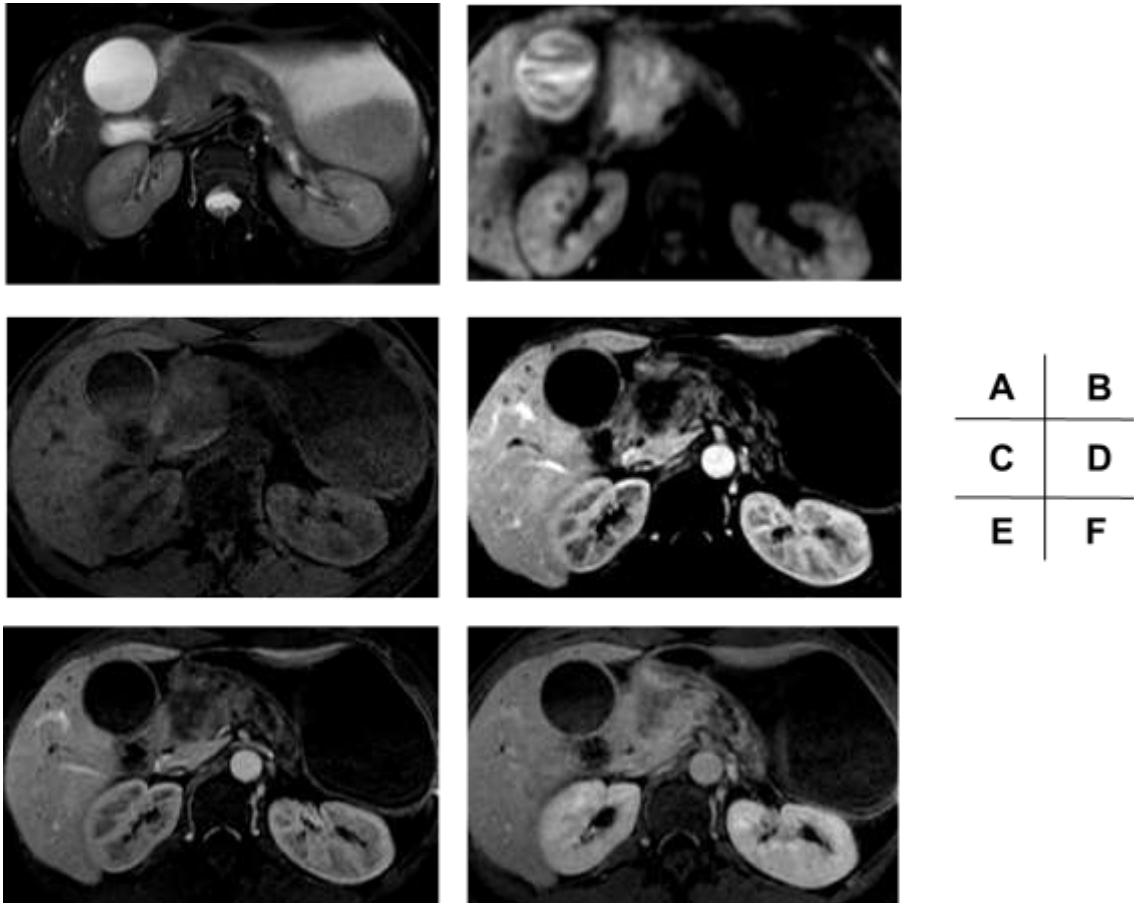


Figure 2: Aspect IRM de l'adénocarcinome pancréatique

A et B Masse pancréatique céphalique en discret hypersignal sur les séquences T2 (A) et en hypersignal franc sur les séquences de diffusion à b élevé (B)

C, D, E et F Lésion en hyposignal spontané sur les séquences T1 non injectées (C) puis rehaussement progressif de type fibreux sur les séquences T1 dynamiques après injection de gadolinium (D, E, F)

En général les adénocarcinomes présentent une restriction de la diffusion sur les séquences pondérées en diffusion, ce qui améliore leur détection (25).

Concernant l'envahissement vasculaire, les performances de l'IRM et du scanner sont similaires (22).

Un des avantages de l'IRM est sa sensibilité pour la détection des métastases hépatiques (MH) : Holzapfel et al. ont démontré que la sensibilité et la spécificité (Sp) du scanner étaient de 53.3 et 80.9% % et de 86.7% et de 93.2% pour l'IRM hépatique avec séquence de diffusion (26). Chew et al. ont montré sur une cohorte de 69 patients avec cancer du pancréas considéré comme résécable au scanner que 16 (23.2%) d'entre eux présentaient des MH sur l'IRM préopératoire (27).

Echoendoscopie

L'échoendoscopie est une technique d'ultrasonographie par voie endoscopique utilisée dans le diagnostic et l'évaluation des masses pancréatiques. Cette technique est une procédure invasive avec peu de complications (1,1 à 3%) (28).

Une imagerie de haute résolution du pancréas peut être réalisée en positionnant une sonde de haute fréquence à proximité de la zone à étudier.

Cet examen a une très haute sensibilité pour la détection des masses pancréatiques, entre 93 et 100 %, avec une valeur prédictive négative proche de 100% (29). Son avantage principal est la possibilité de réaliser une biopsie concomitante permettant de faire le diagnostic dans 95% des cas. L'échoendoscopie est utile pour la détection des petites masses (< 2-3cm), parfois difficilement identifiables sur l'imagerie en coupe.

L'aspect typique du cancer du pancréas est celui d'une masse solide hétérogène et hypoéchogène aux limites irrégulières.

Les performances de l'échoendoscopie pour la détection d'un envahissement vasculaire sont une sensibilité de 85% et une spécificité de 91 % et pour le bilan de résecabilité de 90 et 86 % respectivement (30).

Son apport est plus limité pour la détection des métastases ganglionnaires avec une sensibilité de 69% et une spécificité de 81%.

Sa limite principale reste l'impossibilité de réaliser un staging complet notamment des métastases à distance du cancer du pancréas nécessitant la réalisation en complément d'un scanner.

PET-scan

La place du PET-scan reste actuellement débattue.

Deux méta-analyses ont montré que le PET-scanner au 18F-fluorodeoxyglucose ne présentait pas de bénéfice par rapport aux techniques d'imagerie standard pour le diagnostic du cancer du pancréas (31,32).

Les limites du PET-scanner sont la fréquence des faux négatifs en cas d'hyperglycémie et les possibles faux positifs dans les masses inflammatoires en cas de pancréatite chronique.

Il semble que son intérêt réside plus dans le bilan d'extension à distance et pourrait améliorer la détection de métastases occultes (33).

Ponction biopsie pré opératoire

L'anatomopathologie pré opératoire à un double intérêt : éviter de faire subir à des patients fragiles une duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) pour des

lésions douteuses et permettre d'obtenir une preuve histologique avant chimiothérapie ou radiochimiothérapie (soit pour un traitement palliatif, soit dans un contexte de traitement néo adjuvant).

La voie de la ponction sera réalisée en fonction des habitudes des centres et de la disponibilité des différents examens. Il semble cependant que le risque de carcinose péritonéale après biopsie par échoendoscopie soit inférieur à celui par scanner (2% versus 16%) (34).

Recommandations en imagerie et bilan de résecabilité

Recommandations des différents examens:

Selon les recommandations de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) (Figure 3) (35) et du National Comprehensive Cancer Network (NCCN), le staging initial du cancer du pancréas repose en première intention sur le scanner multiphasique. Les guidelines divergent pour la place de l'échoendoscopie. Pour l'ESMO, l'échoendoscopie est un examen qui peut être largement utilisé dans le bilan d'une masse pancréatique et permet une bonne prédiction de l'envahissement vasculaire (Se : 85%, Sp : 91%) et de la résecabilité (Se : 90%, Sp : 86%) [IV, C]. Pour le NCCN, c'est un examen de deuxième intention chez des patients pour lesquels aucune masse n'est visible en imagerie en coupe ou lorsqu'il existe un doute sur l'envahissement vasculaire ou ganglionnaire [IV, C]. Elle permet également de biopsier les lésions. Dans les recommandations internationales américaines comme européennes, la réalisation d'une IRM n'est pas systématique et peut être discutée dans trois cas : pour la détection de masses pancréatiques non visibles au scanner, la caractérisation de lésions hépatiques ou en cas de contre-indication à

l'utilisation de produit de contraste iodé [IV, C]. Pour l'ESMO, le TEP-scanner n'est pas recommandé dans le bilan de résecabilité du cancer du pancréas et son rôle doit être défini par de nouvelles études. Pour le NCCN, le PET-scanner pourrait être utilisé pour la recherche de métastases chez les patients à haut risque : tumeur borderline résecable, élévation importante du CA 19-9, tumeur de grande taille et adénomégalies loco-régionales.

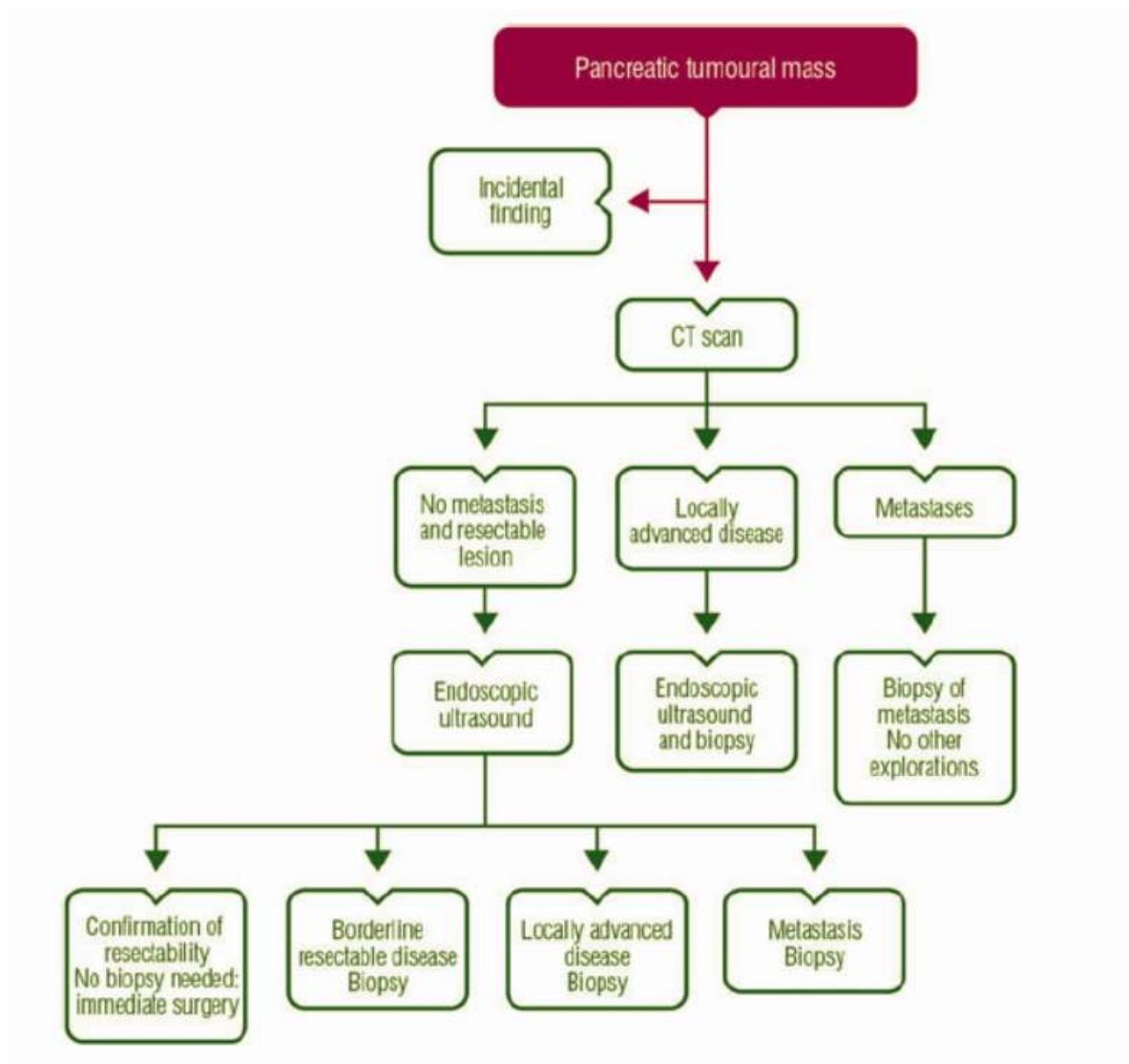


Figure 3: Stratégie diagnostique pour le bilan d'une masse pancréatique

(clinical practice guidelines, *ESMO*, 2015) (35)

Bilan de résecabilité:

Le bilan de résecabilité repose sur l'évaluation de plusieurs items de manière standardisée: la taille tumorale, la localisation de la lésion, l'extension locale de la tumeur, l'envahissement vasculaire, la présence d'adénopathies et de métastases à distance.

Une analyse des images avec reconstructions multiplanaires est indispensable pour l'analyse de l'envahissement vasculaire.

Le pancréas ne possède pas de capsule ce qui permet à la lésion de s'étendre facilement aux structures adjacentes.

La dissémination locale de la tumeur dépend de son site d'origine avec une tendance à l'invasion périneurale et lymphovasculaire.

Les cancers de l'uncus, de la tête et de l'isthme pancréatique envahissent fréquemment les vaisseaux adjacents notamment le tronc coélique (TC), les artères hépatiques commune et propre ou l'artère mésentérique supérieure (AMS).

Une lésion antérieure de la tête du pancréas a tendance à atteindre les artères gastroduodénale et hépatique commune alors qu'une lésion postérieure ira vers le tronc porte (TP) et la veine mésentérique supérieure puis l'AMS. Les tumeurs du processus unciné envahissent souvent l'artère pancréatico-duodénale inférieure puis l'artère mésentérique inférieure alors que les lésions du corps envahissent le TC et ou le TP.

Ces considérations sont importantes puisqu'elles impactent la prise en charge chirurgicale.

Le bilan de résecabilité est défini par les critères NCCN classifiant le cancer du pancréas en 3 catégories : résecable, borderline résecable et localement avancé ou non résecable (tableau 1).

Tableau 1: Critères de résecabilité d'une masse pancréatique (36)

| NCCN Criteria for PDA Staging | | |
|--------------------------------------|--|--|
| Stage | Arterial | Venous |
| Resectable | Clear fat planes around CA, SMA, and HA | No SMV/portal vein distortion |
| Borderline resectable | Gastroduodenal artery encasement up to the hepatic artery with either short segment encasement or direct abutment of the hepatic artery without extension to the CA. Tumor abutment of the SMA not to exceed greater than 180° of the circumference of the vessel wall | Venous involvement of the SMV or portal vein with distortion or narrowing of the vein or occlusion of the vein with suitable vessel proximal and distal, allowing for safe resection and replacement |
| Unresectable*† | Aortic invasion or encasement. Based on tumor location: Pancreatic head—More than 180° SMA encasement, any CA abutment, IVC Pancreatic body/tail—SMA or CA encasement greater than 180° | Unreconstructible SMV/portal vein occlusion |

Note —CA = celiac axis, HA = hepatic artery, IVC = inferior vena cava.

* The presence of distant metastasis, including metastases to lymph nodes beyond the field of resection, renders the patient unresectable irrespective of the type of vascular involvement.

† Extension to adjacent structures such as transverse colon or mesocolon, stomach, spleen, adrenal gland, or kidney is not a definite contraindication to surgical resection, since these structures can be resected along with the primary tumor.

Dans les critères NCCN, un cancer du pancréas est classé résecable quand il est localisé uniquement à la glande pancréatique et sans métastase à distance. Un plan graisseux sépare la tumeur des vaisseaux péripancréatiques, notamment le TC, les artères hépatiques commune et propre et l'AMS. Il n'existe pas non plus d'envahissement ou contact avec le TP ou de thrombus tumoral. Une extension limitée de la tumeur à la graisse péripancréatique, aux artères gastroduodénale ou duodénale est possible.

Une tumeur est classée borderline résecable lorsqu'elle atteint les vaisseaux à un certain degré et sans métastase. Concernant les artères, les critères sont les suivants : contact tumoral $\leq 180^\circ$ sur la circonférence de l'axe coélique (TC, artères hépatiques commune et propre) ou AMS. Pour les veines, l'envahissement peut être $> 180^\circ$ si la reconstruction veineuse chirurgicale est possible.

Une tumeur est classée comme localement avancée ou non résecable lorsqu'il existe des métastases à distance, souvent hépatiques ou péritonéales, ou un envahissement vasculaire $> 180^\circ$ pour l'axe coélique ou l'AMS, une occlusion du

TP ou une invasion tumorale des veines jéjunales proximales rendant une reconstruction chirurgicale impossible.

Le seuil de 180 ° utilisé pour l'atteinte vasculaire au scanner a une sensibilité de 84% et une spécificité de 98% pour diagnostiquer une tumeur localement avancée (37).

Les critères de résecabilité du NCCN n'incluent pas l'évaluation du statut ganglionnaire à cause de la faible sensibilité et spécificité de l'imagerie en coupe pour la détection de micrométastases dans les ganglions.

Des critères additionnels non spécifiés dans les guidelines de la NCCN, cependant importants pour la planification chirurgicale, sont les suivants : la présence d'un thrombus cruorique ou tumoral, un contact tumoral avec l'artère hépatique propre à hauteur de la bifurcation entre les branches gauche et droite, l'extension tumorale à la 1ère branche de l'AMS.

Chirurgie

La résection chirurgicale est le seul traitement curatif du cancer du pancréas. Cependant, plus de 80 % des patients ne sont pas éligibles pour la chirurgie. L'objectif de la chirurgie du cancer de la tête du pancréas est une résection R0 (marges saines) car les résections R1 (marges envahies) sont associées à un mauvais pronostic à long terme (38,39).

Cette chirurgie est associée à un haut taux de complications survenant chez plus de 40% des patients (40).

La DPC emporte en monobloc la tête du pancréas, le cadre duodéal, avec ou sans la région antro-pylorique et la voie biliaire principale.

La voie d'abord classique est la laparotomie mais la DPC peut être réalisée par voie coelioscopique robot-assistée (41).

La chirurgie est réalisée depuis plusieurs décennies selon les modalités décrites par Whipple et Child.

Trois temps sont classiquement décrits: un temps exploratoire, un temps de résection puis un temps de reconstruction.

Temps exploratoire

L'objectif est de rechercher des contre-indications carcinologiques à la DPC avant la résection.

Le foie est inspecté et palpé à la recherche de métastases, une échographie hépatique peropératoire peut être réalisée. La cavité abdominale est explorée à la recherche de carcinose péritonéale ou d'adénomégalie suspecte. Après décollement coloépiploïque permettant l'exposition de la face antérieure du pancréas, un décollement du bloc duodéno pancréatique est réalisé (manœuvre de Kocher). Ceci permet de vérifier l'absence d'adhérence au plan vasculaire rétropéritonéal (aorte et veine cave inférieure) et de prélever d'éventuels ganglions rétropéritonéaux.

Ensuite est vérifiée l'absence d'extension aux vaisseaux mésentériques et à la racine du mésentère. La première étape est l'exposition de la veine mésentérique supérieure, suivie de l'exploration de la lame rétro-porte et de AMS. Enfin, l'exploration se termine par l'artère hépatique commune, qui est libérée depuis son origine au niveau du TC jusqu'à l'artère hépatique propre après l'origine de l'artère gastro-duodénale.

Dès qu'il existe un doute sur un envahissement vasculaire artériel, des biopsies sont réalisées, avec étude extemporanée.

A ce stade, le bloc duodéno-pancréatique est complètement mobilisé et la résécabilité est appréciée de manière optimale.

Résection

La première étape est la cholécystectomie, suivie de la section de la voie biliaire principale au-dessous de la convergence biliaire supérieure. Les vaisseaux du pédicule hépatique sont squelettisés pour permettre le curage ganglionnaire, après section-ligature de l'artère gastrique droite et de l'artère gastroduodénale, puis est réalisée une antrectomie.

L'étape suivante est la section pancréatique, associée à une dissection circonférentielle de l'axe veineux mésentérico-porte, avec envoi de la tranche de section en anatomopathologie pour examen extemporané, et recoupe si la tranche est envahie. La première anse jéjunale est ensuite sectionnée, puis décroisée à droite de l'AMS pour préparer l'anastomose bilio-digestive. Ainsi le bloc duodénopancréatique est pédiculisé sur la lame rétro-portale.

Enfin, l'exérèse de la lame rétro-portale est réalisée, correspondant au feutrage lymphatique et nerveux compris entre le bord droit de AMS et le pancréas. La qualité de la résection de la lame rétro-portale est un facteur pronostique important et permet l'ablation des ganglions mésentériques supérieurs dont l'envahissement a également une valeur pronostique. Du fait de la présence de ganglions dans la partie postérieure de la lame rétro-portale, son exérèse est associée à un curage ganglionnaire à droite de l'origine de l'AMS et du TC.

La pièce opératoire est ensuite encrée en vue de l'examen anatomopathologique selon un protocole standardisé (figure 4).



Figure 4: Pièce opératoire de duodéno pancréatectomie avec encrage standardisé

En cas de suspicion d'envahissement veineux sur l'imagerie pré-opératoire, la résection veineuse peut être réalisée en monobloc avec la DPC. Il s'agit du dernier temps de résection de la DPC, toute la pièce est mobilisée avant de réaliser le clampage veineux afin de réduire au maximum le temps de clampage. Dans la majorité des cas, une résection segmentaire tronculaire veineuse est réalisée, sinon une résection latérale. En cas de résection segmentaire, le rétablissement de la continuité consiste en une anastomose terminoterminal.

Reconstruction

La reconstruction classique a été décrite par Child en 1944 et nécessite trois anastomoses: pancréaticojéjunale ou pancréaticogastrique, hépaticojéjunale et gastrojéjunale. L'anastomose pancréaticojéjunale est la source majeure de morbidité post-opératoire.

Récidives précoces

Même après duodéno pancréatectomie (DPC), la survie à 5 ans est estimée entre 10 à 27 % (42) voire jusqu'à 30,7% (43) pour les études les plus récentes. Celle-ci est largement influencée par la fréquence des récurrences précoces, définies comme survenant dans les 12 mois après la chirurgie. Leur fréquence varie entre 20 et 61 % dans la littérature (44–49).

Il existe peu de données existantes concernant la fréquence exacte des métastases hépatiques (MH) ultra-précoces (< 6 mois) découvertes pendant la fenêtre de récupération postopératoire et le début de la chimiothérapie pour les tumeurs de la région péri-ampullaire. L'existence de ces métastases suggérerait la possibilité de micrométastases hépatiques préopératoires, nécessitant une amélioration du staging préopératoire. Nous avons donc eu l'idée de réaliser une étude rétrospective sur les cancers péri-ampullaires opérés par DPC pour évaluer la fréquence des MH ultra-précoces, décrire leur sémiologie et rechercher d'éventuels facteurs de risque.

ARTICLE

ABSTRACT

Purpose The aim of the present study was to estimate the incidence of very early hepatic metastases (HMs) (<6 months) and their imaging patterns after cephalic duodenopancreatectomy (CDP) for periampullary carcinoma (excluding duodenal carcinoma) and to identify their associated risk factors.

Methods From January 2003 to June 2016, all patients who underwent surgical treatment for periampullary carcinoma by CDP at our institution and with adequate pre- and postoperative CT scans were included. Univariate and multivariate logistic regressions were performed to determine factors associated with very early HM and recurrence.

Results Of the 132 patients included retrospectively, 27 (20.5%) patients developed HMs. The mean time to diagnosis of HM was 103.9 ± 55.2 days. HMs were multiple in 81.4% of cases and bilobar in 59.3% of cases; their mean maximum size was 16.7 ± 12.7 mm.

In univariate logistic analysis, lymphovascular emboli were significantly associated with HM ($p=0.02$). No independent risk factors for HM were found in multivariate analysis. In multivariate logistic analysis, two independent risk factors were identified for the occurrence of early recurrence: tumor size >23 mm on preoperative CT scan (OR: 3.3; 95% CI: [1.2-9.3]; $p=0.02$) and tumor differentiation (poor vs. good: OR 15.5; 95 CI [1.5-158.3]; moderate vs. good: OR: 17.1; 95% CI: [1.9 -154.4]; $p=0.04$).

Conclusions Nearly one in five patients developed HM after CDP within 6 months with a highly consistent pattern. A thorough preoperative assessment, combining CT scan and MRI with a delay of less than three weeks before surgery, appears

essential. A routine systematic postoperative CT scan at 8 weeks is also required prior to initiating adjuvant chemotherapy.

The type of surgical intervention does not seem to be a risk factor, although the risk of HM occurrence appears to be related to the lymphovascular invasion of the tumor and maybe its degree of differentiation, elements not assessable by imaging.

Keywords: Periampullary carcinoma, Cephalic duodenopancreatectomy, Early liver metastasis and recurrence, Cross-sectional imaging, Incidence, Risk factor

Abbreviations: CDP, cephalic duodenopancreatectomy; HM, hepatic metastasis; PC, pancreatic or ductal adenocarcinoma; PVC, papilla of Vater carcinoma; BDC, primary bile duct cancer; IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm; DC, duodenal cancer; LNR, lymph node ratio; ASCO, American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

In 2017, pancreatic head cancer is the fourth leading cause of cancer death in Europe (1). Its prognosis is poor, with a 5-year survival, regardless of stage, ranging from 2 to 9% depending on the study (2). Only 20% of patients undergo potentially curative resection (5). Even after cephalic duodenopancreatectomy (CDP), the 5-year survival is estimated to be between 10 and 27% (42). This number is largely influenced by the rate of early recurrences, defined as occurring within 12 months after surgery. The reported frequency of early recurrence in the literature varies between 20 and 61% (44–46,50). Unlike late recurrences, early recurrences more often occur in the form of distant metastases, particularly in the liver (68.8%), as opposed to local recurrence (31.2%) (51), and have a more pejorative prognosis, with a 5-year survival of 9.4 vs. 42.4% (46).

There are very few data regarding the exact incidence of very early (<6 months) hepatic metastases (HMs) discovered during the postoperative recovery window and at the initiation of chemotherapy for periampullary tumors. The presence of these metastases suggests the possibility of preoperative liver micrometastases, thus requiring improvement in preoperative staging.

The main objective of the present study was to estimate the incidence of very early HM (<6 months) and recurrence in patients who had undergone CDP for carcinoma with a pancreaticobiliary phenotype and to identify possible clinical, radiological, pathological and surgical risk factors.

The secondary objective was to compare the above occurrence rate with that of a control group consisting of duodenal adenocarcinomas treated by CDP.

MATERIALS AND METHODS

Study design

This retrospective, observational single-center study was conducted at the Regional University Medical Centre (*Centre Hospitalier Régional Universitaire, CHRU*) in Nancy.

Ethical and regulatory aspects

In accordance with Article 22-2 of the modified French Data Protection Act, this study was entered into the registry of the Data Protection Office of the CHRU of Nancy under the number R2016-49. The data were anonymized during their extraction.

Sampling

The inclusion criteria were as follows: adult patient who had undergone surgical treatment by CDP for pancreatic or ductal adenocarcinoma (PC), papilla of Vater carcinoma (PVC), primary bile duct cancer (BDC) or malignant intraductal papillary mucinous neoplasm (malignant IPMN) with pathological confirmation and who had undergone thoracic-abdominal-pelvic CT less than 6 weeks prior to surgery and postoperative CT 6 months or later in the absence of recurrence or within 6 months in the event of recurrence.

Patients operated for neuroendocrine tumors or arterial borderline tumors were excluded.

A control group consisting of duodenal cancers (DCs) also treated by CDP was established.

Data collection

The data were collected over the period spanning from January 2003 to June 2016 using several search programs: imaging archives (Picture Archiving and Communication System (PACS)), pathology archives (DIAMIC© database, Infologic-Santé, Valence, Rhône-Alpes, France) and archives of the Department of Digestive Surgery (using the CCAM coding of the classification of diseases (ICD.10)).

Clinical data and preoperative staging

General data such as gender, age at diagnosis (considered as the date of preoperative CT scan) and BMI were recorded.

Preoperative thoracic-abdominal-pelvic CT scans were performed using a 64-detector CT scanner (GE Healthcare) and a standard multiphasic protocol consisting of the following:

- Abdominal-pelvic acquisition without injection (section thickness: 1.25 mm).
- Injection of 1.5 mL/kg of iodinated contrast agent with a flow rate of 3 mL/s.
- Supramesocolic arterial acquisition at 35 s after the initiation of the injection (section thickness: 1 mm).
- Abdominal-pelvic portal or venous acquisition at 80 s after the initiation of the injection (section thickness: 1 mm).
- Late supramesocolic acquisition at 180 s after the initiation of the injection (section thickness: 1 mm).

The scans were jointly reviewed by two radiologists with 5 and 15 years of experience.

The following data were collected on preoperative imaging: delay time between CT and surgery, tumor size (mm) and tumor resectability according to the MD Anderson criteria (52).

In instances where preoperative hepatic MRI was performed, the absence of HM was verified.

Treatments

Regarding surgery, the following information was collected after a review of the surgical reports by a senior surgeon: the performance of a venous resection, type of lymphadenectomy, i.e., standard or extensive (53), including celiac trunk lymphadenectomy and decompression of the celiac trunk.

The performance of adjuvant chemotherapy beginning within eight weeks after surgery was noted.

Histological data

From the histopathological reports established for each surgical specimen, the following prognostic factors were obtained: tumor histological type, tumor differentiation, tumor size, T and N stages according to the TNM classification, perinervous sheathings, lymphovascular invasion and quality of R0/R1 surgical resection according to the Royal College of Pathologists (54).

The numbers of studied and invaded lymph nodes, as well as the lymph node ratio (LNR), were collected.

Patient follow-up

The appearance of HM was defined by the occurrence of focal hepatic lesions within a delay of less than 6 months after surgery. These lesions were confirmed by MRI, transperietal biopsy or CT follow-up. The date of the HM diagnosis corresponded to the date of the postoperative CT scan that revealed the abnormalities. The following HM characteristics were specified: number, maximum size and uni- or bilobar distribution. Other types of recurrence were noted on postoperative CT: appearance of local recurrence, pulmonary metastases and peritoneal carcinosis.

Statistical analysis

Characteristics of the study sample are described according to the usual parameters: percentages for categorical variables and mean and standard deviation for continuous variables.

For the comparative analysis of variables between groups, Chi-2 or Fisher's exact test was used for qualitative variables and Student's or the Wilcoxon test for quantitative variables.

To identify factors associated with early liver recurrences or metastases, bivariate logistic regression (selection of candidate variables at the $p < 0.1$ threshold) and multivariate logistic regression models were used ($p < 0.1$). The association strength was estimated by odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (95% CIs).

The threshold for statistical significance was set at 5%.

Analysis of the statistical data was carried out using the SAS v9.4 software package (SAS Institute Inc., Cary, NC; 25513) with the support of the PARC CHRU de Nancy.

RESULTS

Patients

A total of 132 patients were included (Figure 1). The preoperative clinical and radiological data, as well as the histological characteristics, are summarized in Table 1. There were 82 men (62.1%) and 50 women (37.9%) with an average age of 62.5 ± 11.1 years and a BMI of 25.3 ± 5.1 at diagnosis.

The mean delay time between CT scan and surgery was 16.4 ± 13.3 days. The mean tumor size on imaging was 24.1 mm, with 37.9% of the tumors classified as venous borderline. Preoperative hepatic MRI was performed in 20.5% of cases (n=27), confirming the absence of hepatic metastases.

Among the study patients, 21.2% had a venous resection, and 53% underwent extensive lymph node dissection. The various histological tumor types observed were as follows: 83 (62.9%) PC, 15 (11.4%) PVC, 22 (16.7%) BDC, 8 (6.1%) malignant IPMN and 4 (3%) undifferentiated carcinomas. Twenty-six (19.7%) patients had a slightly or non-differentiated tumor (G3/G4). The mean tumor size on histology was 32.1 ± 11.6 mm, with 84.8% of patients classified as T3-T4. Lymph node invasion (N+) was observed in 75% of cases, with an average LNR of $14.8 \pm 16.6\%$. With regard to resection margin and tumor invasion status, 43.2% of patients had an R1 status, 80.3% had perineural invasion, and 59.8% had lymphovascular invasion.

Among forty-four (33, 3%) early recurrence patients, twenty-seven (20.5%) had very early HMs, with an average delay of 103.9 ± 55.2 days (Table 2). Histological analysis revealed 16 (19.3%) HMs for PC, 4 (26.7%) for PVC, 5 (22.7%) for BDC, none for malignant IPMN and 2 (50%) for undifferentiated carcinomas.

HMs were standalone tumors in 5 (18.5%) cases, between 2 and 10 in 11 (40.7%) cases and greater than 10 in 11 (40.7%) cases (Figure 2).

Bilobar involvement was found in 59.3% of cases, with a mean maximum size of 16.7 ± 12.7 mm.

These metastases were confirmed by MRI (Figure 2) or liver biopsy in 13 (48.1%) patients and by follow-up for the remaining patients (increase in size and rapid death without inflammatory syndrome).

Twenty-two (16.7%) patients had local *in situ* recurrence, 7 (5.3%) had peritoneal carcinosis, and 6 (4.5%) had pulmonary metastases.

Factors associated with the onset of very early hepatic metastases

The characteristics of the two subgroups of patients with and without HM are summarized in Table 3.

In univariate logistic analysis (Table 4), only the presence of lymphovascular invasion was significantly associated with the occurrence of HMs ($p=0.02$) with a trend observed for tumor differentiation, T score, N+ lymph node status and $LNR \geq 8.5\%$ ($p < 0.1$). In multivariate logistic analysis, no independent risk factors for the occurrence of HM among those described above could be demonstrated.

Factors associated with early recurrence:

The characteristics of the two subgroups of patients with and without early recurrences are summarized in Table 5.

In univariate logistic analysis (Table 6), the factors associated with the onset of early recurrence were tumor size >23 mm on preoperative CT scan ($p=0.001$), extensive lymphadenectomy ($p=0.02$), tumor differentiation ($p=0.03$), histological tumor size >30 mm ($p=0.02$), T3-T4 stage ($p=0.03$), N+ lymph node status ($p=0.003$), $LNR \geq 8.5\%$ ($p=0.01$) and lymphovascular invasion ($p=0.002$) with a trend for

association with the borderline status, celiac trunk decompression and perineural invasion $p < 0.1$).

In multivariate logistic analysis, two independent risk factors associated with early recurrence were identified: tumor size > 23 mm on preoperative CT scan (odds ratio (OR): 3.3 [1.2-9.3]; $p = 0.02$) and tumor differentiation (poor vs. good: OR: 15.5 [1.5-158.3], moderate vs. good: OR: 17.1 [1.9-154.4]; $p = 0.04$).

Comparison with the duodenal adenocarcinoma (DC) control group:

The DC control group consisted of 14 patients (Table 7). No early recurrence was observed in DC patients ($p = 0.01$). There was no significant difference in the occurrence of early HM ($p = 0.07$) between the two groups despite the lack of early HMs in the DC control group.

DISCUSSION

The annual incidence of pancreatic cancer is steadily on the rise (1). After surgery, poor outcomes are largely influenced by the frequency of early recurrences, which varies between 20 and 61% (44–46,50).

Our study included a large cohort of patients undergoing CDP for periampullary cancer at a tertiary referral center within a period of 13 years. To our knowledge, this is the first large study focused on very early hepatic metastases (< 6 months).

The demographic characteristics of the 132 patients included were consistent with previous studies on early recurrence factors after CDP treatment (55), with a male/female ratio of 1.6/1 and a mean age of 62.5 years. Tumors were most often T3 (82.6%) and N+ (75%), with a trend toward the underestimation of tumor size in CT scanning versus histopathology analysis (24.1 vs. 32.1 mm), a discordance already

reported in the literature, revealing the superiority of echoendoscopy for assessing tumor size (56).

One-third (44/132) of our patients exhibited recurrence within 6 months after CDP, and 20.5% (27/132) had HMs (corresponding to 61.4% of the observed early recurrences). In our study, the incidence of HMs was slightly lower than reported in previous studies. For example, Paik et al. estimated this incidence at 24.8% (57). Shimada et al. reported 27% (37/136) of early HMs, accounting for 46% of early recurrences (50), while Yamamoto et al. reported 20.9% (18/86) of early HMs, accounting for 49% of early recurrences (46). This underestimation could be explained by the fact that we focused on ultra-early HMs (<6 months) whereas in other studies the follow-up was longer (<12 months).

The mean time to onset was 104 days (3.5 months) in our study, comparable to the estimate of 3.7 months reported by Fischer et al. (44). Six of our patients (4 PC, 1 BDC and 1 PVC) had HMs within 40 days after surgery, with a minimum observed delay of 24 days. This very early occurrence of HM after surgery appears to be an inherent characteristic of these tumors; to our knowledge, this feature is very rarely or not at all described for other digestive cancers. Accordingly, our DC control group exhibited no HMs ($p=0.0732$). The prognosis of periampullary cancers appears to be more related to histological phenotype than to anatomical localization, with the average survival of periampullary carcinomas with a pancreaticobiliary phenotype being significantly lower than that with an intestinal phenotype (33.3 vs. 71.7 months, respectively; $p=0.02$), albeit similar among periampullary cancers with a pancreaticobiliary phenotype (BDC, AC) and pancreatic cancer (58). This difference was the reason for including all pancreaticobiliary phenotypes in our study while excluding duodenal cancers.

This particularity of the early and frequent occurrence of HM after surgery demonstrates the importance of conducting the preoperative imaging workup within a very short time before surgery. Raman et al. showed that the accuracy of CT scanning in predicting the absence of liver metastases decreased significantly if the delay was >25 days (89.3 vs. 77%, $p=0.0097$) (59). This delay interval was 16 days in the present study, which probably explains the lower occurrence rates of postoperative HM than in certain other series. The choice of imaging technique is, moreover, not currently standardized. MRI has a higher sensitivity for detection: Chew and O'Dwyer. showed that in 69 patients with PC considered to be resectable under CT, 16 of these patients (23.2%) had a liver metastasis on preoperative MRI (27). Despite the above findings, the international recommendations of the European Society for Medical Oncology (ESMO) and American Society of Clinical Oncology (ASCO) leave the choice of performing hepatic MRI at the discretion of the medical teams (35,60). In addition to the short delay time between imaging and surgery, it appears essential to systematically perform MRI even in the setting of a normal hepatic scan.

Based on these data, the follow-up of patients by postoperative imaging appears to be crucial for detecting the occurrence of these secondary lesions as early as possible. In the present study, the mean time to occurrence was three months, although it could be less than 40 days—that is, HMs may appear while the patient has not yet started adjuvant chemotherapy. However, ASCO failed to identify a clear benefit in terms of survival for systematic imaging follow-up after surgery (60), and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines recommend a CT scan every 3 to 6 months for the 2 first years to propose, in the case of early recurrence, inclusion in therapeutic trials or a second treatment line (61). Given the

evidence provided by the present study, it appears advisable to perform a systematic reference postoperative abdominal-pelvic CT scan before initiating any adjuvant chemotherapy at 8 weeks to enable an accurate assessment and, hence, have an optimal baseline.

The semiology of HMs is quite univocal, with no article in the literature to our knowledge having addressed this aspect: our findings showed that lesions were multiple in 81.4% of cases (2-10 in 40.7% of cases and >10 in 40.7% of cases), bilobar in 59.3% of cases and of small average maximal size, at 16.7 mm. The HMs were hypo-dense with occasional peripheral contrast. The discovery of focal hepatic lesions on follow-up CT scan may render their characterization somewhat difficult relative to the delicate differential diagnosis of abscesses. These lesions were mostly standalone lesions (68% of cases), with the presence of intralesional gas in 14% of cases, a multilocular appearance in 32% of cases and a size >5 cm in 71% of cases (62).

Similarly, hepatic steatosis appears to be a frequent and early complication of CDP and chemotherapy. This condition can present as focal or pseudotumoral forms and, thus, mimic secondary lesions. However, the diagnosis is easily confirmed by performing hepatic MRI, which reveals a drop in the lesion signal between the in-phase and out-of-phase T1 sequences (63).

The diagnosis of secondary lesions should be considered in first-line treatment in the presence of multiple small lesions <2 cm in size.

To reduce the occurrence of HM, it appears important to identify the risk factors for their occurrence. Paik et al. highlighted a significant correlation between carbohydrate antigen (CA) 19-9, tumor size >3 cm and perineural invasion with the

occurrence of early or late HM in univariate analysis. Moreover, CA 19-9 and tumor size were independent risk factors in multivariate analysis (57).

In our study, the only factor associated with the occurrence of early HM in univariate logistic analysis was the presence of lymphovascular invasion. In multivariate analysis, we did not identify any independent risk factors. Lymphovascular emboli have been described as prognostic factors in pancreatic cancers (64,65). Kwak et al. showed that lymphovascular invasion was significantly associated with early mortality between 6 and 12 months after surgery (66), although no study has reported a specific association with liver metastasis.

In the present study, there was, nonetheless, a trend for tumor differentiation, T score, N+ lymph node and LNR ($p < 0.1$).

Another hypothesis has been proposed in that the early and frequent occurrence of HM may be related to the surgical technique used with the mobilization of the portal vein. The rate of circulating tumor cells (CTCs) has indeed been shown to be greater in portal circulation than in the peripheral venous system, and a high rate of CTCs in the intraoperative system may be an independent predictor of early liver metastases (<6 months) (67). In recent years, authors have described a new surgical technique for CDP, called the "no-touch" technique, inspired by colon surgery, consisting of avoiding the handling or grasping of the pancreas and tumor before ligating the vessels (68). In a study comprising a small patient series, Gall et al. found a significant reduction in CTCs in CDP with the no-touch technique vs. standard CDP, although without any benefit for survival (69). Our study did not support this hypothesis because we found no evidence of a significant association between the occurrence of HM and venous resection or extensive lymph node dissection. According to Mierke et al., venous tumor invasion may represent an

independent negative prognostic factor ($p=0.01$) (70). In their study, the median survival of patients with portal/mesenteric vein resection and documented histological invasion (P+I+) was 11.9 months vs. 16.1 months in instances of vascular resection without histological invasion (P+I-) and 20.1 months in the absence of venous resection (P-I-) ($p=0.01$). The incidence of metastases (early or late) was 74.2% in the P+I+ group, 43% in the P+I- group and 53.3% in the P-I- group ($p=0.02$).

In light of the present results, lymphovascular invasion appears to be decisive, although it cannot be quantified with imaging. Tumor differentiation may be associated with the occurrence of HM, and in the future, the genomic mapping of the lesion would help us to predict this risk.

Biases and limitations

Our study includes certain biases, in particular, its single-center and retrospective nature with a long inclusion period (>10 years), a timeframe during which the management of periampullary tumors has evolved. The CDP techniques have been gradually standardized, and systematic adjuvant chemotherapy was introduced after 2007.

The low number of events studied ($n=27$) may also explain the absence of concrete independent predictive factors for the occurrence of early liver metastases.

CONCLUSION

In instances of CDP for periampullary tumors with a pancreaticobiliary phenotype, thoracic-abdominal-pelvic CT and liver MRI should be jointly performed within 3 weeks preceding the surgery to allow a meticulous search for a secondary lesion.

Given the possible occurrence of HM within a delay of 40 days, baseline imaging should be performed routinely at 8 weeks postoperatively prior to starting adjuvant chemotherapy.

The semiology of postoperative HM is quite univocal, namely, multiple bilobar lesions <2 cm.

Imaging does not allow the individualization of preoperative risk factors for the occurrence of HM. Occurrence appears to be related to lymphovascular invasion and perhaps tumor differentiation, which should be established prior to surgery to offer these patients a tailored strategy along with eventual neoadjuvant chemotherapy in certain specific cases of cancers deemed resectable.

Tables

Table 1. Study population

| | N | %/mean | SD |
|---|----------|---------------|-----------|
| <u>Patient characteristics</u> | | | |
| Age (years) | 132 | 62.5 | 11.1 |
| Female/Male | 50/82 | 37.9/62.1 | |
| BMI | 132 | 25.3 | 5.1 |
| <u>Preoperative imaging:</u> | | | |
| Delay before surgery | 132 | 16.4 | 13.3 |
| Tumor size | 132 | 24.1 | 11.5 |
| Borderline resectable | 50 | 37.9 | |
| Preoperative liver MRI | 27 | 20.5 | |
| <u>Treatment:</u> | | | |
| Venous resection | 28 | 21.2 | |
| Lymphadenectomy | | | |
| Normal | 62 | 47.0 | |
| Extensive | 70 | 53.0 | |
| Celiac trunk decompression | 48 | 36.4 | |
| Adjuvant chemotherapy | 75 | 56.8 | |
| <u>Histological characteristics:</u> | | | |
| Tumor type | | | |
| Ductal adenocarcinoma | 83 | 62.9 | |
| Papilla of Vater carcinoma | 15 | 11.4 | |
| Primary bile duct cancer | 22 | 16.7 | |
| Malignant IPMN | 8 | 6.1 | |
| Undifferentiated carcinoma | 4 | 3.0 | |
| Differentiation | | | |
| Good | 23 | 17.4 | |
| Moderate | 83 | 62.9 | |
| Poor | 26 | 19.7 | |
| Tumor size (histology) | 126 | 32.1 | 11.6 |
| T score | | | |
| T0-T2 | 20 | 15.2 | |
| T3-T4 | 112 | 84.8 | |
| Lymph node status (N+) | 99 | 75.0 | |
| Examined nodes | 132 | 24.4 | 15.5 |
| LNR | 132 | 14.8 | 16.6 |
| Resection margin/R1 | 57 | 43.2 | |
| Perineural invasion | 106 | 80.3 | |
| Lymphovascular invasion | 79 | 59.8 | |

Abbreviations: %, Percentage; SD, Standard Deviation; BMI, Body Mass Index; IPMN, Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm; LNR, Lymph Node Ratio

Table 2. Early recurrence and hepatic metastases after pancreaticoduodenectomy

| | N | %/mean | SD |
|--|----------|---------------|-----------|
| Early recurrence | | | |
| Yes | 44/132 | 33.3 | |
| Doubtful | 8/132 | 6.1 | |
| Early recurrence by tumor type | | | |
| Ductal adenocarcinoma | 28/83 | 33.7 | |
| Ampulla of Vater carcinoma | 4/15 | 26.7 | |
| Primary bile duct cancer | 9/22 | 40.9 | |
| Malignant IPMN | 1/8 | 12.5 | |
| Undifferentiated carcinoma | 2/4 | 50 | |
| Delay of recurrence | 44 | 113.5 | 51.2 |
| Early hepatic metastases | | | |
| 27/132 | | 20.5 | |
| Early hepatic metastases by tumor type | | | |
| Ductal adenocarcinoma | 16/83 | 19.3 | |
| Ampulla of Vater carcinoma | 4/15 | 26.7 | |
| Cholangiocarcinoma | 5/22 | 22.7 | |
| Malignant IPMN | 0/8 | 0.0 | |
| Undifferentiated carcinoma | 2/4 | 50.0 | |
| Delay of hepatic metastases | 27 | 103.9 | 55.2 |
| Number of hepatic metastases | | | |
| 1 | 5/27 | 18.5 | |
| 2 - 10 | 11/27 | 40.7 | |
| >10 | 11/27 | 40.7 | |
| Maximal hepatic metastasis size (mm) | 27 | 16.7 | 12.7 |
| Distribution | | | |
| Unilobar | 11/27 | 40.7 | |
| Bilobar | 16/27 | 59.3 | |
| Hepatic MRI or biopsy | 13/27 | 48.1 | |
| Other recurrences | | | |
| Local recurrence | 22/132 | 16.7 | |
| Peritoneal carcinosis | 7/132 | 5.3 | |
| Pulmonary metastases | 6/132 | 4.5 | |

See Table 1 for abbreviations.

Table 3. Comparison of the baseline characteristics of the two subgroups with and without early hepatic metastases in univariate analysis

| | Without | | With | |
|---|---------------|---------|--------------|---------|
| | N=105 (79.5%) | | N=27 (20.5%) | |
| | N | %*/mean | N | %*/mean |
| <u>Patient characteristics</u> | | | | |
| Age ≥63 years** | 51 | 77.3 | 15 | 22.7 |
| Female/Male | 41/64 | 82/78 | 9/18 | 18/22 |
| BMI >24.7** | 51 | 76.1 | 16 | 23.9 |
| <u>Preoperative imaging:</u> | | | | |
| Tumor size >23 mm** | 46 | 74.2 | 16 | 25.8 |
| Borderline resectable | 39 | 78.0 | 11 | 22.0 |
| Preoperative liver MRI | 21 | 77.8 | 6 | 22.2 |
| <u>Treatment:</u> | | | | |
| Venous resection | 22 | 78.6 | 6 | 21.4 |
| Lymphadenectomy | | | | |
| Normal | 52 | 83.9 | 10 | 16.1 |
| Extensive | 53 | 75.7 | 17 | 24.3 |
| Celiac trunk decompression | 35 | 72.9 | 13 | 27.1 |
| Adjuvant chemotherapy | 62 | 82.7 | 13 | 17.3 |
| <u>Histological characteristics:</u> | | | | |
| Tumor type | | | | |
| Ductal adenocarcinoma | 67 | 80.7 | 16 | 19.3 |
| Ampulla of Vater carcinoma | 11 | 73.3 | 4 | 26.7 |
| Cholangiocarcinoma | 17 | 77.3 | 5 | 22.7 |
| Malignant IPMN | 8 | 100.0 | 0 | 0.0 |
| Undifferentiated carcinoma | 2 | 50.0 | 2 | 50.0 |
| Differentiation | | | | |
| Good/Moderate | 88 | 83.0 | 18 | 17.0 |
| Poor | 17 | 65.4 | 9 | 34.6 |
| Tumor size (histology) >30 mm** | 45 | 77.6 | 13 | 22.4 |
| T score | | | | |
| T0-T2 | 20 | 100.0 | 0 | 0.0 |
| T3-T4 | 85 | 75.9 | 27 | 24.1 |
| Lymph node status (N+) | 75 | 75.8 | 24 | 24.2 |
| LNR ≥8.5%** | 48 | 72.7 | 18 | 27.3 |
| Resection margin/R1 | 43 | 75.4 | 14 | 24.6 |
| Perineural invasion | 81 | 76.4 | 25 | 23.6 |
| Lymphovascular invasion | 57 | 72.2 | 22 | 27.8 |

* Percentage line

** Dichotomized at the median value.
See Table 1 for abbreviations.

Table 4. Factors associated with early hepatic metastases (Wald test p value)

| | Bivariate analysis | | | Multivariate analysis* | | |
|-------------------------|--------------------|-----------|---------------|------------------------|---------|---------|
| | OR | 95%CI | p value | OR | 95%CI | p value |
| Differentiation | | | 0.0507 | | | 0.0775 |
| Good/Moderate | 1 | | | 1 | | |
| Poor | 2.6 | 1-6.7 | | 2.5 | 0.9-6.8 | |
| T score | | | 0.0820 | | | 0.1969 |
| T0-T2 | 1 | | | 1 | | |
| T3-T4 | 13.2 | 0.7-241.3 | | 6.5 | 0.4-112 | |
| Lymph node status (N+) | 3.2 | 0.9-11.4 | 0.0733 | 1.0 | 0.2-4.4 | 0.9848 |
| LNR \geq 8.5% | 2.4 | 1-5.8 | 0.0561 | 1.7 | 0.6-4.9 | 0.3507 |
| Lymphovascular invasion | 3.6 | 1.3-10.3 | 0.0157 | 2.0 | 0.7-5.7 | 0.2189 |

* Only those variables with a significant association <0.1 in the bivariate model were candidates for the multivariate model (n=131).

Abbreviations: OR, Odds Ratio; 95%CI, 95% confidence interval; LNR, Lymph Node Ratio.

Table 5. Comparison of the baseline characteristics of the two subgroups with and without early recurrence in univariate analysis

| | Without | | With | |
|---|---------------|-----------|---------------|-----------|
| | N=80 (64.5%)* | | N=27 (35.5%)* | |
| | N | %**/mean | N | %**/mean |
| <u>Patient characteristics</u> | | | | |
| Age ≥63 years*** | 40 | 62.5 | 24 | 37.5 |
| Female/Male | 29/51 | 64.4/64.6 | 16/28 | 35.6/35.4 |
| BMI >24.7*** | 37 | 58.7 | 26 | 41.3 |
| <u>Preoperative imaging:</u> | | | | |
| Tumor size >23 mm*** | 30 | 50.0 | 30 | 50.0 |
| Borderline resectable | 24 | 53.3 | 21 | 46.7 |
| Preoperative liver MRI | 12 | 52.2 | 11 | 47.8 |
| <u>Treatment:</u> | | | | |
| Venous resection | 13 | 52.0 | 12 | 48.0 |
| Lymphadenectomy | | | | |
| Normal | 45 | 75.0 | 15 | 25.0 |
| Extensive | 35 | 54.7 | 29 | 45.3 |
| Celiac trunk decompression | 23 | 53.5 | 20 | 46.5 |
| Adjuvant chemotherapy | 43 | 64.2 | 24 | 35.8 |
| <u>Histological characteristics:</u> | | | | |
| Tumor type | | | | |
| Ductal adenocarcinoma | 48 | 63.2 | 28 | 36.8 |
| Ampulla of Vater carcinoma | 11 | 73.3 | 4 | 26.7 |
| Cholangiocarcinoma | 12 | 57.1 | 9 | 42.9 |
| Malignant IPMN | 7 | 87.5 | 1 | 12.5 |
| Undifferentiated carcinoma | 2 | 50.0 | 2 | 50.0 |
| Differentiation | | | | |
| Good | 21 | 95.5 | 1 | 4.5 |
| Moderate | 45 | 59.2 | 31 | 40.8 |
| Poor | 14 | 53.8 | 12 | 46.2 |
| Tumor size (histology) >30 mm*** | 28 | 53.8 | 12 | 46.2 |
| T score | | | | |
| T0-T2 | 17 | 89.5 | 2 | 10.5 |
| T3-T4 | 63 | 60.0 | 42 | 40.0 |
| Lymph node status (N+) | 52 | 56.5 | 40 | 43.5 |
| LNR ≥ 85%*** | 34 | 54.0 | 29 | 46.0 |
| Resection margin /R1 | 31 | 57.4 | 23 | 42.6 |
| Perineural invasion | 60 | 60.6 | 39 | 39.4 |
| Lymphovascular invasion | 40 | 53.3 | 35 | 46.7 |

* The 8 patients with doubt regarding recurrence were excluded from the analysis.

** Percentage line

*** Dichotomized at the median value.

See Table 1 for abbreviations.

Table 6. Factors associated with early recurrence (Wald test p value)

| | Bivariate analysis | | | Multivariate analysis* | | |
|---|--------------------|-----------|---------------|------------------------|-------------|---------------|
| | OR | 95%CI | p value | OR | 95%CI | p value |
| <u>Preoperative imaging:</u> | | | | | | |
| Tumor size >23 mm | 3.6 | 1.6-7.8 | 0.0014 | 3.3 | 1.2-9.3 | 0.0235 |
| Borderline resectable | 2.1 | 1.0-4.6 | 0.0513 | 1.4 | 0.5-4.3 | 0.5572 |
| <u>Treatment:</u> | | | | | | |
| Extensive lymphadenectomy | 2.5 | 1.2-5.3 | 0.0195 | 1.2 | 0.3-4.6 | 0.8230 |
| Celiac trunk decompression | 2.1 | 1.0-4.4 | 0.0635 | 1.6 | 0.4-6.2 | 0.5133 |
| <u>Histological characteristics:</u> | | | | | | |
| Differentiation | | | 0.0291 | | | 0.0407 |
| Good | 1 | | | 1 | | |
| Moderate | 14.5 | 1.8-113.2 | | 17.1 | 1.9 - 154.4 | |
| Poor | 18.0 | 2.1-154.4 | | 15.5 | 1.5-158.3 | |
| Tumor size (histology) >30 mm | 2.5 | 1.1-5.4 | 0.0223 | 1.6 | 0.6-4.4 | 0.3793 |
| T score T3-T4 | 5.7 | 1.2-25.8 | 0.0250 | 4.7 | 0.4-50.5 | 0.2036 |
| Lymph node status (N+) | 5.4 | 1.7-16.6 | 0.0034 | 1.7 | 0.3-8.0 | 0.5278 |
| LNR ≥8.5% | 2.6 | 1.2-5.6 | 0.0137 | 1.4 | 0.4-4.4 | 0.6139 |
| Perineural invasion | 2.5 | 0.9-7.2 | 0.0959 | 1.1 | 0.2-5.9 | 0.8749 |
| Lymphovascular invasion | 3.8 | 1.6-8.9 | 0.0023 | 2.7 | 0.8-8.7 | 0.0929 |

* Only those variables with a significant association <0.1 in the bivariate model were candidates for the multivariate model (n=117).

Abbreviations: OR, Odds Ratio; 95%CI 95% confidence interval; LNR, Lymph Node Ratio.

Table 7. Comparison with the duodenal cancer control group

| | Study group * | | Duodenal control group | | p*** |
|---|---------------|--------------|------------------------|--------------|---------------|
| | N=132 | | N=14 | | |
| | N | %**/ mean | N | %**/ mean | |
| <u>Patient characteristics</u> | | | | | |
| Age (years) | 132 | 62.5 | 14 | 59.9 | 0.1595 |
| Female/Male | 50/82 | 37.9/62.1 | 6/8 | 42.9/57.1 | 0.7157 |
| BMI | 132 | 25.3 | 14 | 25.3 | 0.8890 |
| <u>Preoperative imaging:</u> | | | | | |
| Delay before surgery | 132 | 16.4 | 14 | 16.6 | 0.8627 |
| Tumor size | 132 | 24.1 | 14 | 38.9 | 0.0004 |
| Borderline resectable | 50 | 37.9 | 0 | 0.0 | 0.0025 |
| Preoperative liver MRI | 27 | 20.5 | 0 | 0.0 | 0.0732 |
| <u>Treatment:</u> | | | | | |
| Venous resection | 28 | 21.2 | 0 | 0.0 | 0.0723 |
| Extensive lymphadenectomy | 70 | 53.0 | 5 | 35.7 | 0.2177 |
| Celiac trunk decompression | 48 | 36.4 | 4 | 28.6 | 0.7706 |
| Adjuvant chemotherapy | 75 | 56.8 | 9 | 64.3 | 0.5909 |
| <u>Histological characteristics:</u> | | | | | |
| Differentiation | | | | | 1.0000 |
| Good/Moderate | 106 | 80.3 | 11 | 78.6 | |
| Poor | 26 | 19.7 | 3 | 21.4 | |
| Tumor size (histology) | 126 | 32.1 | 14 | 42.5 | 0.1684 |
| T score | | | | | 1.0000 |
| T0-T2 | 20 | 15.2 | 2 | 14.3 | |
| T3-T4 | 112 | 84.8 | 12 | 85.7 | |
| Lymph node status (N+) | 99 | 75.0 | 8 | 57.1 | 0.2016 |
| LNR | 132 | 14.8 | 14 | 6.6 | 0.0786 |
| Resection margin/R1 | 57 | 43.2 | 0 | 0.0 | 0.0016 |
| Perineural invasion | 106 | 80.9 | 8 | 57.1 | 0.0780 |
| Lymphovascular invasion | 79 | 60.3 | 5 | 35.7 | 0.0765 |
| <u>Follow-up</u> | | | | | |
| Total early recurrence | 44 | 33.3 | 0 | 0.00 | 0.0108 |
| Early hepatic metastases | 27 | 20.5 | 0 | 0.00 | 0.0732 |

* Study group: Pancreatic cancer, ampullary cancer, bile duct cancer, malignant IPMN, undifferentiated carcinoma

** Percentage column

*** Chi-2 test or Fisher's exact test for qualitative variables, Wilcoxon test for quantitative variables.

See Table 1 for abbreviations.

Figures

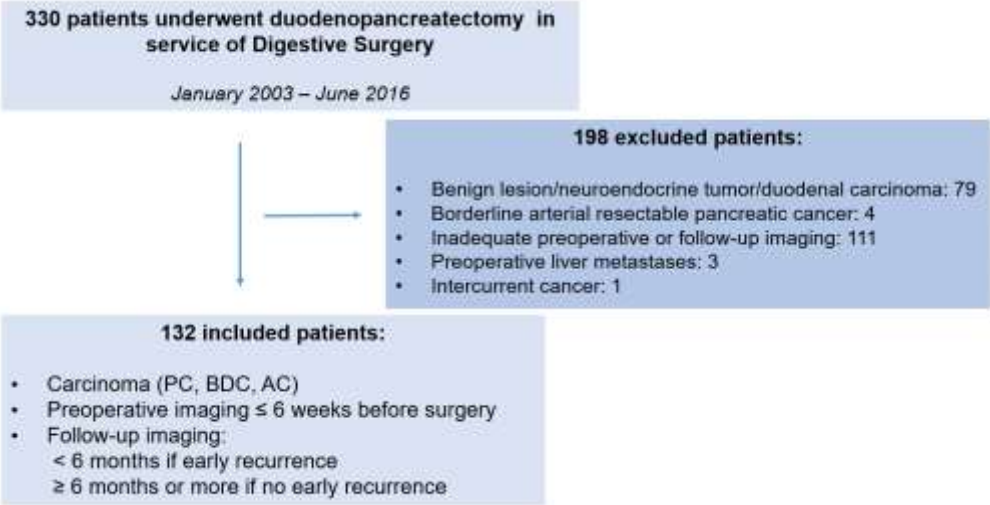


Figure 1: Flow chart. Among the 330 patients with duodenopancreatectomy, 132 were included.

Abbreviations: *PC*, Pancreatic Cancer; *BDC*, Bile Duct Cancer; *AC*, Ampullary Cancer

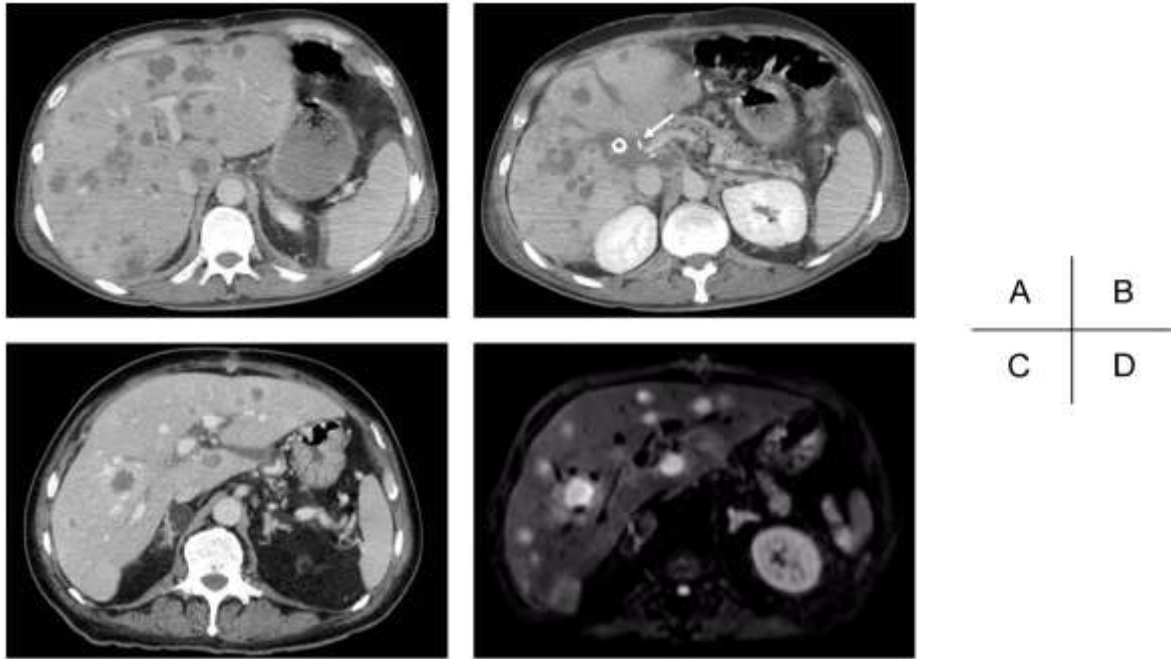


Figure 2: Very early hepatic metastases in resectable pancreas carcinoma

A and B 50-year-old-man, 4 months postoperatively. Appearance of multiple bilobar and hypodense hepatic lesions and local recurrence on surgical clips (arrow, B) on abdominopelvic CT in the portal phase.

C and D 63-year-old-man, 2 months postoperatively. Appearance of bilobar and hypodense hepatic lesions on abdominopelvic CT in the portal phase (C) confirmed on diffusion weighted MRI (D)

SYNTHÈSE

L'incidence annuelle du cancer du pancréas augmente progressivement (71). Seuls 20 % des patients bénéficient d'une résection potentiellement curative. Même après DPC, la survie à 5 ans est estimée entre 10 à 27 % (42). Celle-ci est largement influencée par la fréquence des récurrences précoces, définies comme survenant dans les 12 mois après la chirurgie. Leur fréquence varie entre 20 et 61 % dans la littérature (44–49). A l'inverse des récurrences tardives, les récurrences précoces se présentent plus souvent sous forme de métastases à distance, notamment hépatiques (68,8 %), que sous la forme d'une récurrence locale (31.2 %) (51) et leur pronostic est plus péjoratif avec une survie à 5 ans de 9.4 vs 42.4% (46).

Nous avons inclus une large cohorte de patients opérés par DPC d'un cancer péri-ampullaire dans un centre de référence sur une période de 13 ans. A notre connaissance, ce travail est la plus large étude qui s'est intéressée aux MH ultra-précoces (<6 mois).

Un tiers (44/132) de nos patients ont présenté une récurrence dans les 6 mois suivant la DPC et 20.5% (28/132) des MH (soit 61.4% des récurrences précoces observées).

Le délai moyen de survenue des MH précoces était de 104 jours (3.5 mois), comparable à celui de 3.7 mois retrouvé par Fischer et al. (44). Six de nos patients (4 cancers du pancréas, 1 cholangiocarcinome et 1 carcinome de l'ampoule de Vater) ont présenté des MH dans un délai de moins de 40 jours après la chirurgie, avec un délai minimal observé de 24 jours. Cette survenue très précoce des MH après la chirurgie semble être une caractéristique inhérente à ces tumeurs car à notre

connaissance cela n'est que peu ou pas décrit pour les autres cancers digestifs. En effet, notre groupe contrôle de cancers duodénaux n'a présenté aucune MH précoce ($p=0.0732$). Le pronostic des cancers de la région péri-ampullaire semble plus lié au phénotype histologique qu'à la localisation anatomique. En effet, la survie moyenne des tumeurs de phénotype pancréato-biliaire apparaît significativement inférieure à celle de phénotype intestinal (33.3 vs 71.7 mois, $p=0.02$), mais elle semble similaire entre les cancers péri-ampullaires de phénotype pancréato-biliaire (cholangiocarcinome, carcinome de l'ampoule de Vater) et le cancer du pancréas (58).

Cette particularité de survenue précoce et fréquente de MH après chirurgie, montre l'importance de réaliser le bilan d'imagerie préopératoire dans un délai très court avant la chirurgie. Raman et al. ont montré que la précision du scanner pour prédire l'absence de métastases hépatiques diminuait significativement si le délai avant la chirurgie était supérieur à 25 jours (89.3 vs 77 %, $p = 0.0097$) (59). Pour le moment, le choix de la technique d'imagerie n'est pas standardisé. L'IRM présente une sensibilité supérieure pour la détection: Holzapfel et al. ont démontré que la sensibilité et la spécificité du scanner étaient de 53.3 et 80.9% % et de 86.7% et de 93.2% pour l'IRM hépatique avec séquence de diffusion (26). Chew et al. ont montré sur une cohorte de 69 patients avec cancer du pancréas considéré comme résécable au scanner que 16 (23.2%) d'entre eux présentaient des MH sur l'IRM préopératoire (27). Malgré ces constatations, les recommandations internationales de ESMO et de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) laissent le choix de la réalisation de l'IRM hépatique à la discrétion des équipes médicales. Outre le délai court entre

imagerie et chirurgie, il semble actuellement impératif de réaliser systématiquement une IRM hépatique même en cas de scanner considéré comme normal.

Compte tenu de ces données, le suivi par imagerie post-opératoire des patients apparaît capital pour détecter le plus précocement possible la survenue de ces lésions secondaires. Dans notre étude, le délai de survenue moyen était de trois mois, mais il pouvait être inférieur à 40 jours, c'est-à-dire que les MH pourraient apparaître alors que le patient n'a pas encore débuté sa chimiothérapie adjuvante. Si l'ASCO ne retrouve pas de bénéfice clair en terme de survie au suivi systématique par imagerie des patients après chirurgie (60), les guidelines du NCCN recommandent un scanner tous les 3 à 6 mois pendant les 2 premières années afin de proposer en cas de récurrence précoce l'inclusion dans des essais thérapeutiques ou une seconde ligne de traitement (61). Compte tenu des éléments apportés par notre étude, il semblerait intéressant de réaliser un scanner abdomino-pelvien post-opératoire de référence systématique avant de débiter toute chimiothérapie adjuvante, et ce à 8 semaines afin de faire un état des lieux précis et ainsi d'avoir une baseline optimale.

La sémiologie des MH était assez univoque, aucun article à notre connaissance dans la littérature ne s'est intéressé à cet aspect: les lésions étaient multiples dans 81.4 % des cas, bilobaires dans 59.3% des cas et de petite taille avec un diamètre moyen maximal de 16.7 mm, réalisant parfois un aspect de miliaire hépatique. Les MH étaient hypodenses avec parfois une prise de contraste périphérique. La découverte de lésions focales hépatiques sur le scanner de suivi peut rendre difficile leur caractérisation avec un diagnostic différentiel délicat avec les abcès. Cependant, les abcès semblent le plus souvent uniques (68 % des cas),

avec présence de gaz intra lésionnel dans 14% des cas, un aspect multiloculaire dans 32% des cas et une taille > 5 cm dans 71 % des cas (62).

De même, la stéatose hépatique semble être une complication fréquente et précoce des DPC et de la chimiothérapie (72). Elle peut se présenter sous forme focale ou pseudo-tumorale et mimer des lésions secondaires (73,74). Le diagnostic est cependant aisément redressé par la réalisation d'une IRM hépatique retrouvant une chute de signal des lésions entre les séquences T1 in et out phase (63,75).

Le diagnostic de lésions secondaires doit être évoqué en première intention en cas d'apparition de multiples petites lésions bilobaires de taille < 2 cm.

Afin de diminuer la survenue des MH, il semble important de tenter d'identifier des facteurs de risque de survenue de celles-ci.

Dans notre étude, le seul facteur associé à la survenue de MH précoces en analyse logistique univarié était la présence d'emboles lymphovasculaires. En analyse multivariée, nous n'avons pas mis en évidence de facteur de risque indépendant. Dans la littérature, les emboles lymphovasculaires ont déjà été décrits comme facteurs pronostiques dans le cancer du pancréas (64,65,76). Kwak et al. montré que les emboles lymphovasculaires étaient significativement associés à une mortalité précoce entre 6-12 mois après la chirurgie (66) mais aucune étude n'a décrit d'association spécifique avec la survenue de MH.

Il existait également une tendance pour la différenciation tumorale, le T-score, le statut ganglionnaire N+, et le LNR ($p < 0.1$).

Une autre hypothèse a été émise pour expliquer la survenue précoce et fréquente de MH, celle-ci pourrait être liée à la technique chirurgicale réalisée et à la mobilisation du tronc porte. Il a été montré que le taux de cellules tumorales

circulantes (CTC) était plus important dans la circulation porte que dans le système veineux périphérique (77) et qu'un taux élevé de CTC dans le système porte en peropératoire serait un facteur prédictif indépendant de survenue de MH précoces (< 6 mois) (67). Depuis quelques années, des auteurs ont décrit une nouvelle technique chirurgicale pour les DPC, appelée technique « no touch », inspirée de la chirurgie colique, consistant à ne pas mobiliser le pancréas et la tumeur avant la ligature des vaisseaux (68). Gall et al. ont retrouvé sur une petite série de patients une réduction significative des CTC dans la DPC avec technique « no touch » vs DPC mais sans bénéfice pour la survie (69). Notre étude n'a cependant pas réussi à étayer cette hypothèse puisque nous ne mettions pas en évidence d'association significative entre la survenue de MH et la réalisation d'une résection veineuse ou d'un curage ganglionnaire extensif. Selon Mierke et al. l'envahissement tumoral veineux serait un facteur pronostique négatif indépendant ($p=0.01$) (70). La survie moyenne des patients avec résection veineuse et envahissement histologique prouvé (P+I+) était de 11.9 mois vs 16.1 mois en cas de résection veineuse sans envahissement histologique (P+I-) et 20.1 mois en l'absence de résection veineuse (P-I-) ($p = 0.01$). La survenue de métastases (précoces ou tardives) était de 74.2 % dans le groupe P+I+, 43 % chez les P+I- et 53.3 % chez les (P-I-) ($p = 0.02$).

A la lumière des présents résultats, l'invasion lympho-vasculaire semble être déterminante mais elle ne peut être détectée sur l'imagerie. La différenciation tumorale pourrait être associée à la survenue de MH et dans le futur la cartographie génomique de la tumeur pourrait aider à prédire le risque de leur survenue.

Pour conclure, avant la réalisation d'une DPC pour tumeur péri-ampullaire de phénotype pancréato-biliaire, un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une IRM hépatique devraient être réalisés conjointement dans les 3 semaines précédant la chirurgie afin de rechercher avec minutie une lésion secondaire.

En raison de la survenue possible de MH dans un délai < 40 jours, une imagerie de référence devrait être réalisée systématiquement à 8 semaines post-opératoire et ce avant de débiter la chimiothérapie adjuvante.

La sémiologie des MH en post-opératoire est souvent univoque: lésions multiples, bilobaires et de taille inférieure à 2 cm.

L'imagerie ne permet pas d'individualiser des facteurs de risque préopératoires de survenue des MH. Les récurrences précoces semblent liées aux embolies lymphovasculaires et peut-être à la différenciation tumorale, qu'il faudrait déterminer avant l'intervention afin de proposer à ces patients une stratégie personnalisée avec une éventuelle chimiothérapie néo-adjuvante dans certains cas précis de cancers pourtant considérés comme résécables.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Rosso T, Boffetta P, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2016 with focus on leukaemias. *Ann Oncol.* 2016 Apr 1;27(4):725–31.
2. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2016 Nov 28;22(44):9694–705.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jan;67(1):7–30.
4. Pietryga JA, Morgan DE. Imaging preoperatively for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2015 Aug;6(4):343–57.
5. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *The Lancet.* 2016 Jul 2;388(10039):73–85.
6. Bosetti C, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C, Zeegers MP, Boffetta P. Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology. *Mol Carcinog.* 2012 Jan;51(1):3–13.
7. Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, Labianca R, Löhr J-M, Neoptolemos J, et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatol.* 2015 Feb;15(1):8–18.
8. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):E359-386.
9. Yeo TP. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol.* 2015 Feb;42(1):8–18.
10. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer.* 2011 Dec 6;105(Suppl 2):S77–81.
11. Ezzati M, Henley SJ, Lopez AD, Thun MJ. Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs. *Int J Cancer.* 2005 Oct 10;116(6):963–71.
12. Anand P, Kunnumakkara AB, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res.* 2008 Sep;25(9):2097–116.
13. Ekbohm A, McLaughlin JK, Karlsson BM, Nyrén O, Gridley G, Adami HO, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer: a population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 1994 Apr 20;86(8):625–7.

14. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*. 2015 Feb;44(1):186–98.
15. Poruk KE, Gay DZ, Brown K, Mulvihill JD, Boucher KM, Scaife CL, et al. The Clinical Utility of CA 19-9 in Pancreatic Adenocarcinoma: Diagnostic and Prognostic Updates. *Curr Mol Med*. 2013 Mar;13(3):340–51.
16. Huggett MT, Pereira SP. Diagnosing and managing pancreatic cancer. *Practitioner*. 2011;255(1742):21–3.
17. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg*. 1993 Jan;165(1):68-72; discussion 72-73.
18. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, Burnett DA, Steplewski Z, Pour PM. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res*. 1987 Oct 15;47(20):5501–3.
19. Wong JC, Lu DSK. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec;6(12):1301–8.
20. Prokesch RW, Chow LC, Beaulieu CF, Bammer R, Jeffrey RB. Isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at multi-detector row CT: secondary signs. *Radiology*. 2002 Sep;224(3):764–8.
21. Yoon SH, Lee JM, Cho JY, Lee KB, Kim JE, Moon SK, et al. Small (≤ 20 mm) pancreatic adenocarcinomas: analysis of enhancement patterns and secondary signs with multiphasic multidetector CT. *Radiology*. 2011 May;259(2):442–52.
22. Chen F-M, Ni J-M, Zhang Z-Y, Zhang L, Li B, Jiang C-J. Presurgical Evaluation of Pancreatic Cancer: A Comprehensive Imaging Comparison of CT Versus MRI. *American Journal of Roentgenology*. 2016 Feb 22;206(3):526–35.
23. Park HS, Lee JM, Choi HK, Hong SH, Han JK, Choi BI. Preoperative evaluation of pancreatic cancer: comparison of gadolinium-enhanced dynamic MRI with MR cholangiopancreatography versus MDCT. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Sep;30(3):586–95.
24. Kim JH, Park SH, Yu ES, Kim M-H, Kim J, Byun JH, et al. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. *Radiology*. 2010 Oct;257(1):87–96.
25. Wang Y, Miller FH, Chen ZE, Merrick L, Morteale KJ, Hoff FL, et al. Diffusion-weighted MR imaging of solid and cystic lesions of the pancreas. *Radiographics*. 2011 Jun;31(3):E47-64.
26. Holzapfel K, Reiser-Erkan C, Fingerle AA, Erkan M, Eiber MJ, Rummeny EJ, et al. Comparison of diffusion-weighted MR imaging and multidetector-row CT in the detection of liver metastases in patients operated for pancreatic cancer. *Abdom Imaging*. 2011 Apr;36(2):179–84.

27. Chew C, O'Dwyer PJ. The value of liver magnetic resonance imaging in patients with findings of resectable pancreatic cancer on computed tomography. *Singapore Med J.* 2016 Jun;57(6):334–8.
28. Eloubeidi MA, Tamhane A. Prospective assessment of diagnostic utility and complications of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. Results from a newly developed academic endoscopic ultrasound program. *Dig Dis.* 2008;26(4):356–63.
29. Săftoiu A, Vilmann P. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *J Clin Ultrasound.* 2009 Jan;37(1):1–17.
30. Nawaz H, Yi-Fan C, Kloke J, Khalid A, McGrath K, Landsittel D, et al. Performance Characteristics of Endoscopic Ultrasound in the Staging of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *JOP.* 2013 Sep 10;14(5):484–97.
31. Wang Z, Chen J-Q, Liu J-L, Qin X-G, Huang Y. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013 Aug 7;19(29):4808–17.
32. Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ, van Eijck CHJ. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2014 Jul;40(7):794–804.
33. Kim R, Prithviraj G, Kothari N, Springett G, Malafa M, Hodul P, et al. PET/CT Fusion Scan prevents futile laparotomy in early pancreatic cancer. *Clin Nucl Med.* 2015 Nov;40(11):e501–5.
34. Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc.* 2003 Nov;58(5):690–5.
35. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v56-68.
36. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology.* 2014 Jan;270(1):248–60.
37. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2009 Jul;16(7):1727–33.
38. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2006 Nov;10(9):1199-1210; discussion 1210-1211.

39. Bilimoria KY, Talamonti MS, Sener SF, Bilimoria MM, Stewart AK, Winchester DP, et al. Effect of hospital volume on margin status after pancreaticoduodenectomy for cancer. *J Am Coll Surg*. 2008 Oct;207(4):510–9.
40. Schmidt CM, Powell ES, Yiannoutsos CT, Howard TJ, Wiebke EA, Wiesenauer CA, et al. Pancreaticoduodenectomy: A 20-Year Experience in 516 Patients. *Arch Surg*. 2004 Jul 1;139(7):718–27.
41. Palanivelu C, Rajan PS, Rangarajan M, Vaithiswaran V, Senthilnathan P, Parthasarathi R, et al. Evolution in techniques of laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a decade long experience from a tertiary center. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009;16(6):731–40.
42. Shimada K, Sakamoto Y, Nara S, Esaki M, Kosuge T, Hiraoka N. Analysis of 5-Year Survivors After a Macroscopic Curative Pancreatectomy for Invasive Ductal Adenocarcinoma. *World J Surg*. 2010 Aug 1;34(8):1908–15.
43. Picozzi VJ, Oh SY, Edwards A, Mandelson MT, Dorer R, Rocha FG, et al. Five-Year Actual Overall Survival in Resected Pancreatic Cancer: A Contemporary Single-Institution Experience from a Multidisciplinary Perspective. *Ann Surg Oncol*. 2017 Jan 4;1–9.
44. Fischer R, Breidert M, Keck T, Makowiec F, Lohrmann C, Harder J. Early Recurrence of Pancreatic Cancer after Resection and During Adjuvant Chemotherapy. *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18(2):118–21.
45. Labori KJ, Katz MH, Tzeng CW, Bjørnbeth BA, Cvancarova M, Edwin B, et al. Impact of early disease progression and surgical complications on adjuvant chemotherapy completion rates and survival in patients undergoing the surgery first approach for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma - A population-based cohort study. *Acta Oncol*. 2016;55(3):265–77.
46. Yamamoto Y, Ikoma H, Morimura R, Konishi H, Murayama Y, Komatsu S, et al. Optimal duration of the early and late recurrence of pancreatic cancer after pancreatectomy based on the difference in the prognosis. *Pancreatol*. 2014 Dec;14(6):524–9.
47. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T. The Role of Paraaortic Lymph Node Involvement on Early Recurrence and Survival after Macroscopic Curative Resection with Extended Lymphadenectomy for Pancreatic Carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006 Sep 1;203(3):345–52.
48. Fouquet T, Germain A, Brunaud L, Bresler L, Ayav A. Is Perineural Invasion More Accurate Than Other Factors to Predict Early Recurrence after Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Head Adenocarcinoma? *World J Surg*. 2014 Aug 1;38(8):2132–7.
49. Waraya M, Yamashita K, Katagiri H, Ishii K, Takahashi Y, Furuta K, et al. Preoperative serum CA19-9 and dissected peripancreatic tissue margin as determiners of long-term survival in pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009 May;16(5):1231–40.

50. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T. The Role of Paraaortic Lymph Node Involvement on Early Recurrence and Survival after Macroscopic Curative Resection with Extended Lymphadenectomy for Pancreatic Carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006 Sep 1;203(3):345–52.
51. Nishio K, Kimura K, Amano R, Yamazoe S, Ohira G, Nakata B, et al. Preoperative predictors for early recurrence of resectable pancreatic cancer. *World Journal of Surgical Oncology*. 2017 Jan 10;15(1):16.
52. Katz MHG, Pisters PWT, Lee JE, Fleming JB. Borderline resectable pancreatic cancer: what have we learned and where do we go from here? *Ann Surg Oncol*. 2011 Mar;18(3):608–10.
53. 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*. 2014 Sep;156(3):591–600.
54. Gómez-Mateo M del C, Sabater-Ortí L, Ferrández-Izquierdo A. Pathology handling of pancreatoduodenectomy specimens: Approaches and controversies. *World J Gastrointest Oncol*. 2014 Sep 15;6(9):351–9.
55. Delpero JR, Boher JM, Sauvanet A, Le Treut YP, Sa-Cunha A, Mabrut JY, et al. Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is up-front synchronous portal-superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the Association Française de Chirurgie. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(6):1874–83.
56. Arvold ND, Niemierko A, Mamon HJ, Fernandez-del Castillo C, Hong TS. Pancreatic cancer tumor size on CT scan versus pathologic specimen: implications for radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Aug 1;80(5):1383–90.
57. Paik KY, Choi SH, Heo JS, Choi DW. Analysis of liver metastasis after resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2012 May 15;4(5):109.
58. Williams JL, Chan CK, Toste PA, Elliott IA, Vasquez CR, Sunjaya DB, et al. Association of Histopathologic Phenotype of Periampullary Adenocarcinomas With Survival. *JAMA Surg*. 2017 Jan 1;152(1):82–8.
59. Raman SP, Reddy S, Weiss MJ, Manos LL, Cameron JL, Zheng L, et al. Impact of the Time Interval Between MDCT Imaging and Surgery on the Accuracy of Identifying Metastatic Disease in Patients With Pancreatic Cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Jan;204(1):W37–42.
60. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *JCO*. 2016 juillet;34(21):2541–56.
61. Takaori K, Bassi C, Biankin A, Brunner TB, Cataldo I, Campbell F, et al. International Association of Pancreatology (IAP)/European Pancreatic Club

- (EPC) consensus review of guidelines for the treatment of pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2016 Jan;16(1):14–27.
62. Lai K-C, Cheng K-S, Jeng L-B, Huang C-C, Lee Y-T, Chang H-R, et al. Factors associated with treatment failure of percutaneous catheter drainage for pyogenic liver abscess in patients with hepatobiliary-pancreatic cancer. *The American Journal of Surgery*. 2013 Jan;205(1):52–7.
 63. Vilgrain V, Ronot M, Abdel-Rehim M, Zappa M, d'Assignies G, Bruno O, et al. Hepatic steatosis: A major trap in liver imaging. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2013 juillet;94(7–8):713–27.
 64. Chen JWC, Bhandari M, Astill DS, Wilson TG, Kow L, Brooke-Smith M, et al. Predicting patient survival after pancreaticoduodenectomy for malignancy: histopathological criteria based on perineural infiltration and lymphovascular invasion. *HPB (Oxford)*. 2010 Mar;12(2):101–8.
 65. Bilici A. Prognostic factors related with survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 21;20(31):10802–12.
 66. Kwak BJ, Kim SC, Song K-B, Lee JH, Hwang DW, Park K-M, et al. Prognostic factors associated with early mortality after surgical resection for pancreatic adenocarcinoma. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2014 Nov;18(4):138–46.
 67. Tien YW, Kuo H-C, Ho B-I, Chang M-C, Chang Y-T, Cheng M-F, et al. A High Circulating Tumor Cell Count in Portal Vein Predicts Liver Metastasis From Periampullary or Pancreatic Cancer. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2016 Apr 22 [cited 2017 Jan 29];95(16). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4845834/>
 68. Kuroki T, Eguchi S. No-touch isolation techniques for pancreatic cancer. *Surg Today*. 2017 Jan;47(1):8–13.
 69. Gall TMH, Jacob J, Frampton AE, Krell J, Kyriakides C, Castellano L, et al. Reduced Dissemination of Circulating Tumor Cells With No-Touch Isolation Surgical Technique in Patients With Pancreatic Cancer. *JAMA Surg*. 2014 May 1;149(5):482–5.
 70. Mierke F, Hempel S, Distler M, Aust DE, Saeger H-D, Weitz J, et al. Impact of Portal Vein Involvement from Pancreatic Cancer on Metastatic Pattern After Surgical Resection. *Ann Surg Oncol*. 2016 Dec 1;23(5):730–6.
 71. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*. 2014 Jun 1;74(11):2913–21.
 72. Okamura Y, Sugimoto H, Yamada S, Fujii T, Nomoto S, Takeda S, et al. Risk factors for hepatic steatosis after pancreatectomy: a retrospective observational cohort study of the importance of nutritional management. *Pancreas*. 2012 Oct;41(7):1067–72.

73. Kröncke TJ, Taupitz M, Kivelitz D, Scheer I, Daberkow U, Rudolph B, et al. Multifocal nodular fatty infiltration of the liver mimicking metastatic disease on CT: imaging findings and diagnosis using MR imaging. *Eur Radiol*. 2000;10(7):1095–100.
74. Patton HM, Lavine JE. Focal Fatty Liver. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2007 Mar;3(3):199–200.
75. Dioguardi Burgio M, Bruno O, Agnello F, Torrisi C, Vernuccio F, Cabibbo G, et al. The cheating liver: imaging of focal steatosis and fatty sparing. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun;10(6):671–8.
76. Perini MV, Montagnini AL, Coudry R, Patzina R, Penteado S, Abdo EE, et al. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor overexpression in pancreas cancer and nodal metastasis. *ANZ J Surg*. 2015 Mar;85(3):174–8.
77. Catenacci DVT, Chapman CG, Xu P, Koons A, Konda VJ, Siddiqui UD, et al. Acquisition of Portal Venous Circulating Tumor Cells From Patients With Pancreaticobiliary Cancers by Endoscopic Ultrasound. *Gastroenterology*. 2015 Dec;149(7):1794–1803.e4.

VU

NANCY, le 22 juin 2017
Le Président de Thèse

NANCY, le 12 juillet 2017
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Valérie LAURENT

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9925

NANCY, le 24 juillet 2017

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ

OBJECTIF :

Estimer la fréquence des métastases hépatiques ultra-précoces (MH) (< 6 mois) après duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) pour carcinome péri-ampullaire (hors carcinome duodénal), décrire leur sémiologie en imagerie et identifier les facteurs de risques associés.

MATÉRIELS ET MÉTHODES :

De janvier 2003 à juin 2016, tous les patients opérés de carcinome péri-ampullaire par DPC au CHRU de Nancy et disposant de scanners pré et postopératoires adéquats ont été inclus. Des régressions logistiques uni et multivariées ont été réalisées pour déterminer les facteurs associés aux métastases hépatiques et récurrences ultra-précoces.

RÉSULTATS :

Sur 132 patients inclus rétrospectivement, 27 (20.5%) ont développé des MH dans un délai moyen de 103.9 ± 55.2 jours. Les MH étaient multiples dans 81.4 % des cas, bilobaires dans 59.3% des cas et de taille moyenne maximale de 16.7 ± 12.7 mm.

En analyse univariée, les embolies lymphovasculaires étaient significativement associées aux MH ($p=0.02$). Aucun facteur de risque indépendant de MH n'a été identifié en analyse multivariée.

En analyse multivariée, deux facteurs de risque indépendants de récurrence précoce ont été identifiés: taille tumorale préopératoire > 23 mm (OR 3.3; 95CI [1.2-9.3]; $p=0.02$) et différenciation tumorale (faible vs. bonne: OR 15.5; 95 CI [1.5-158.3]; modérée vs. bonne: OR 17.1; 95CI [1.9 -154.4]; $p=0.04$).

CONCLUSION :

Près d'un patient sur cinq développe des MH moins de six mois après la DPC avec un aspect très spécifique en imagerie. La combinaison systématique d'un scanner et d'une IRM préopératoires ≤ 3 semaines avant l'intervention et la réalisation d'une imagerie postopératoire à 8 semaines de la chirurgie avant de débiter la chimiothérapie adjuvante semblent indispensables.

La réalisation d'une résection veineuse chirurgicale ne semble pas être un facteur de risque de MH précoces. Les MH précoces semblent associées aux embolies lymphovasculaires et peut être à la différenciation tumorale, éléments non accessibles à l'imagerie.

TITRE EN ANGLAIS:

EARLY LIVER METASTASES IN RESECTABLE PERIAMPULLARY CANCER: INCIDENCE AND RISK FACTOR

THÈSE: MÉDECINE SPÉCIALISÉE RADIOLOGIE - ANNÉE 2017

MOTS CLÉS: Carcinome péri-ampullaire, Duodéno pancréatectomie céphalique, Métastases hépatiques et récurrences précoces, Imagerie en coupe, Incidence, Facteurs de risque.

INTITULÉ ET ADRESSE:

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
