



Faculté de médecine

Année 2025/2026

N°

Thèse
Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par
Nour-Jamila GHARIANI
Née à Nice (06)

**Évaluation rétrospective de l'impact des facteurs radiologiques et
biologique sur la survie globale des patients pris en charge pour un
adénocarcinome pancréatique borderline après traitement néoadjuvant**

Présentée et soutenue publiquement **le 26 septembre 2025** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Laurent BRUNEREAU, Radiologie et Imagerie médicale,
Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Thierry LECOMTE, Hépatogastro-entérologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Marie BESSON, Radiologie et Imagerie médicale, PH, CHU – Tours

Docteur Maxime GOUGUET, Radiologie et Imagerie médicale, CCA, CHU – Tours

**Directeur de thèse : Docteur Axel MASSON, Radiologie et Imagerie médicale, PH, CHU –
Tours**

RÉSUMÉ

Évaluation rétrospective de l'impact des facteurs radiologiques et biologique sur la survie globale des patients pris en charge pour un adénocarcinome pancréatique borderline après traitement néoadjuvant

Introduction

Le traitement de référence de l'adénocarcinome du pancréas est la chirurgie. Pour les tumeurs borderline, le traitement néoadjuvant permet d'augmenter le taux de résection R0 et la survie globale. L'utilisation de critères radiologiques – dimensions tumorales (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1) et envahissement vasculaire – et biologique, notamment le taux d'antigène carbohydrate 19-9 (CA 19-9), permet d'évaluer la réponse au traitement néoadjuvant.

Méthodes

Étude rétrospective de patients présentant un adénocarcinome pancréatique borderline traités par chimiothérapie +/- chimioradiothérapie (CT/CRT) au CHU de Tours entre 2014 et 2024. Les patients étaient ensuite opérés selon la réponse tumorale évaluée par le CA 19-9, les critères RECIST 1.1 et d'envahissement vasculaire en imagerie.

Résultats

Inclusion de 36 patients, 89% (n= 32) traités par CT et 11% (n= 4) par CRT néoadjuvantes, 72% (n= 26) ont finalement été opérés avec 73% (n= 19/26) de résection R0. Il y avait 25% (n= 9) de réponse partielle selon RECIST, 42% (n= 15) de normalisation du CA 19-9 et 56% (n= 20) de régression de l'envahissement vasculaire à la TDM après traitement néoadjuvant. En analyse multivariée, seule la progression selon RECIST était associée à une diminution de la survie globale à 3 ans (OR 5.3, p= 0.049).

Conclusion

L'évaluation de la réponse au traitement néoadjuvant par les critères RECIST semble plus efficace que les critères biologique ou d'envahissement vasculaire en imagerie pour prédire la survie globale.

Mots clés : *adénocarcinome du pancréas, borderline, CA19-9, RECIST, envahissement vasculaire, chimiothérapie néoadjuvante*

ABSTRACT

Retrospective evaluation of the impact of radiological and biological factors on overall survival in patients with borderline resectable pancreatic adenocarcinoma after neoadjuvant therapy

Introduction

Surgery is the reference treatment for pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). Neoadjuvant therapy increases the R0 resection rate and overall survival. Radiological criteria – *i.e.* Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1) and vascular involvement – as well as carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) levels are useful to assess treatment response. Surgical resection remains the standard treatment for pancreatic adenocarcinoma. In borderline tumors, neoadjuvant therapy increases the likelihood of achieving R0 resection and improves overall survival. Radiological criteria — including tumor size (RECIST 1.1) and vascular involvement — as well as biological markers, notably CA 19-9, are commonly used to assess treatment response.

Methods

Retrospective study of patients presenting with borderline PDAC treated with neoadjuvant chemotherapy (CT) ± chemoradiotherapy (CRT) at Tours University Hospital between 2014 and 2024. Patients were subsequently operated depending on treatment response assessed by CA 19-9 levels, RECIST 1.1 criteria, and vascular involvement on imaging.

Results

Thirty-six patients were included: 89% (n=32) received neoadjuvant CT and 11% (n=4) CRT. Surgery was performed in 72% (n=26), with a R0 resection rate of 73% (19/26). Partial response according to RECIST was observed in 25% (n=9), CA 19-9 normalization in 42% (n=15), and regression of vascular involvement on CT scan in 56% (n=20) after neoadjuvant therapy. On multivariate analysis, only progression according to RECIST was significantly associated with reduced 3-year overall survival (OR=5.3, p=0.049).

Conclusion

Assessment of treatment response with RECIST criteria appears more effective than biological markers or vascular involvement on imaging in predicting overall survival in borderline resectable PDAC.

Keywords: *pancreatic ductal adenocarcinoma, borderline resectable, CA 19-9, RECIST, vascular involvement, neoadjuvant chemotherapy*

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Alexandra AUDEMARD-VERGER, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gilles PAINTAUD
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

D.ALISON – P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – M. AUPART – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – G. CALAIS – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BISSON Arnaud	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CARVAJAL-ALEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHAUMIER François.....	Médecine palliative
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE LUCA Arnaud.....	Nutrition
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie et biologie du vieillissement
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
JOUAN Youenn.....	Médecine intensive-réanimation
KERVAREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre
PAUTRAT Maxime

PROFESSEURS ASSOCIES

BARBEAU Ludivine Médecine Générale || LIMA MALDONADO Igor..... | Anatomie |
MALLET Donatien.....	Soins palliatifs
SAMKO Boris.....	Médecine générale
RUIZ Christophe	Médecine générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CHESNAY Adélaïde	Parasitologie et mycologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Chirurgie vasculaire
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
EYMIEUX Sébastien	Biologie cellulaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KHANNA Raoul Kanav	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LE TILLY Olivier	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEROY Victoire	Médecine interne
MORICE Anne	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PASTUSZKA Adeline	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VALLET Nicolas	Hématologie, transfusion
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
AUBRY Jean-Denis	Sciences infirmières
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BALAND Thierry	Médecine Générale
CHALEIX Lysiane	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
DUMAS Adrien	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BLOCH Solal	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directeur de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
LEONARD Thomas.....	Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc	Praticien Hospitalier
--------------------	-----------------------

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....	Orthophoniste
CABANNE-Hardy Marie-Charlotte	Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie	Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde	Orthophoniste
GLAIE Axelle	Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....	Orthophoniste
IMBERT Mélanie.....	Orthophoniste
MORIN Eléonore.....	Orthophoniste
NAL Emmanuel	Praticien Hospitalier
PILLER Anne-Gaëlle.....	Orthophoniste
PUJOLE Dorine.....	Orthophoniste
ROUVRE Olivier	Orthophoniste
SIZARET Eva	Orthophoniste
TAMIATTO Zinaïda	Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour la santé au travail

MONMOUSSEAU Fanny	Praticien Hospitalier
NGUYEN Duc Qui	Dirigeant d'entreprise

Pour la Médecine Générale

LOISON Clotilde.....	Médecin Généraliste
----------------------	---------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

Remerciements

Au Professeur Laurent BRUNEREAU, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour votre disponibilité lors de ces années d'internat ainsi que pour tout ce que vous m'avez enseigné. Avec ma sincère reconnaissance et mon plus grand respect.

Au Professeur Thierry LECOMTE, merci de l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre de mon jury. Soyez assuré de mon sincère respect.

Au Docteur Axel MASSON, merci d'avoir accepté de diriger ce travail ainsi que de m'avoir accompagné tout au long de ma thèse. Je te remercie également pour ta disponibilité tout au long de mon internat et pour tout ce que tu m'as appris.

Au Docteur Marie BESSON, à qui je souhaite exprimer ma profonde gratitude pour son enseignement rigoureux et bienveillant. Vous m'avez appris le sens de la précision et de la conscience professionnelle, et m'avez transmis votre passion pour l'imagerie digestive.

Au Docteur Maxime GOUGUET, qui a été un chef remarquable et qui est devenu un véritable ami. Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris, pour ta patience et tes conseils, mais aussi pour tous les moments de complicité et de rires, qui ont rendu ce parcours bien plus agréable.

A toute l'équipe de radiologie du CHRU de Tours, radiologues et manipulateurs, avec qui j'ai pris tant de plaisir à travailler. Merci pour tout.

A Valentina, qu'elle chance que nos chemins se soient croisés. Merci pour tous nos tête-à-tête à se raconter nos vies, ton amitié m'est très précieuse.

A Valentin, Hugo et Stan, merci du fond du cœur pour votre bienveillance, cette capacité à rendre le travail si agréable, et surtout pour tous ces fous rires. Merci de m'avoir appris la neuroradiologie, ce semestre restera inoubliable grâce à vous.

Merci à toute l'équipe de l'hôpital Saint-Joseph, avec qui j'ai eu la chance d'apprendre davantage et de partager des moments inoubliables.

A Paul, mon binôme d'internat, hâte de continuer cette aventure ensemble.

A Angèle, une de mes meilleures rencontres de cet internat, longue vie à la mafia Nourangèle.

A Mimi, qui est devenue une sœur, ce n'est que le début.

A Emma, ma petite fille au grand cœur, une amitié qui continuera à illuminer bien des années.

A tous mes co internes, plus particulièrement Kaouthar, Adrien, Clémentine, Cyrille, et Yasmine, d'avoir rendu cet internat si agréable.

A Natacha, qui depuis le début me guide dans tous mes choix, tu as une place particulière dans mon cœur. Merci de m'avoir accompagné toutes ces années.

Aux meilleurs colocos qu'on puisse avoir, Alice, Coco, Gus, Guillaume et Alex, vous êtes devenus une véritable famille. Merci pour tous ces moments passés ensemble, et pour tous ceux qui nous attendent encore. Je vous aime.

A Ségo, ma partenaire de galères depuis la P2, merci d'être cette merveilleuse amie.

A Missti, merci pour ce soutien indéfectible depuis le 1er jour. Merci d'avoir supporté mes humeurs, mes absences, et surtout d'avoir toujours été là. Tu es cette amie en or que tout le monde rêve d'avoir, je t'en serai toujours reconnaissante.

A Nini, ma globe trotteuse qui me supporte depuis le CM2, merci d'avoir toujours été là.

A Rachti, à mes côtés depuis le bac à sable, cette épaule sur laquelle je me repose depuis toujours. Merci d'être cette oreille si attentive, et cette amie si précieuse.

A Nour, la vie serait tellement différente sans toi. Merci d'exister, merci pour ta bonté, ta bienveillance et ton soutien inconditionnel, je t'aime.

A tous mes autres amis, merci pour tout l'amour que vous me donnez.

Merci toute ma famille, oncles, tantes, cousins et cousines, pour tout l'amour et le courage que vous me donnez.

A ma tendre grand-mère, Fa, pour son amour, sa tendresse et sa présence rassurante, qui m'ont toujours accompagnée et portée tout au long de ce parcours.

A mes parents et à ma sœur, pour leur amour, leur confiance et leur présence constante. Merci d'avoir cru en moi, merci de m'avoir accompagné jusqu'au bout, rien de tout cela n'aurait été possible sans vous. Je ne pourrai jamais assez exprimer la gratitude que je vous dois.

Table des matières

Résumé	2
Abstract	3
Liste des enseignants	4
Serment d’Hippocrate	9
Remerciements	10
Liste des abréviations	13
Introduction	14
Matériels et méthodes	15
<u>2.1 Sélection des patients</u>	15
<u>2.2 Collection des données et définition des variables</u>	15
<u>2.3 Taux de CA19-9</u>	15
<u>2.4 Envahissement vasculaire, taille tumorale et critères RECIST 1.1 en imagerie</u>	16
<u>2.5 Traitement néoadjuvant</u>	17
<u>2.6 Analyse statistique</u>	17
Résultats	18
<u>3.1 Caractéristiques des patients</u>	18
<u>3.2 Traitement néoadjuvant</u>	21
<u>3.3 Réponse au traitement néoadjuvant</u>	21
<u>3.4 Marges de résection</u>	21
<u>3.5 CA 19-9 et RECIST</u>	21
<u>3.6 CA 19-9 et envahissement vasculaire</u>	22
<u>3.7 Analyse de survie</u>	23
Discussion	28
Conclusion	33
Références bibliographiques	34

Liste des abréviations

NCCN National Comprehensive Cancer Network

AMS Artère Mésentérique Supérieure

AJCC American Joint Commission on Cancer

RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

SD Stable Disease

PD Progression Disease

PR Partial Response

R0 Résection chirurgicale complète avec marges saines

R1 Résection microscopique incomplète

CA19-9 Carbohydrate Antigen 19-9

TDM Tomodensitométrie

IRM Imagerie par résonnance magnétique

CT Chimiothérapie

CRT Chimioradiothérapie

1. Introduction

L'adénocarcinome du pancréas représente le deuxième cancer digestif le plus fréquent dans les pays occidentaux, avec une incidence en augmentation continue (1). En 2020, le nombre estimé de nouveaux cas en Europe était de 140 116, avec un taux d'incidence de 18,7 pour 100 000. La mortalité, quasiment superposable, atteignait 132 134 décès, soit un taux de 17,6 pour 100 000 (2). En France, on dénombre environ 16 000 nouveaux cas par an (3). Son pronostic est très sombre, avec une survie à 5 ans inférieure à 10 %, en raison d'un diagnostic souvent tardif et de traitements limités. Il pourrait devenir la deuxième cause de mortalité par cancer d'ici 2030, notamment aux États-Unis (1,4).

La chirurgie pancréatique est actuellement le traitement de référence, mais n'est accessible qu'à 20% des patients au moment du diagnostic, expliquant en partie le pronostic particulièrement sombre de cette pathologie. La résécabilité de la lésion est évaluée selon des critères cliniques, anatomiques et biologiques, définissant trois catégories initiales (résécable d'emblée, borderline et localement avancée) (5). Ainsi, l'adénocarcinome pancréatique est jugé borderline sur les données de la tomodensitométrie (TDM) en fonction de ses contacts vasculaires veineux et artériels. Un taux d'antigène carbohydre 19-9 (CA 19-9) > 500 UI/mL au moment du diagnostic classe également une tumeur dans la catégorie borderline (3), tandis que sa diminution après mise en place du traitement est liée à une meilleure survie (6-10).

Selon les recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (11), un traitement néoadjuvant par chimiothérapie (CT) et éventuellement chimioradiothérapie (CRT) est recommandé pour les adénocarcinomes du pancréas borderline résécables et les tumeurs localement avancées afin d'augmenter les chances d'obtenir des marges de résection négatives. Ce traitement néoadjuvant est suivi d'une réévaluation clinique, biologique et radiologique afin de décider de la prise en charge la plus adaptée.

Plusieurs études ont cependant pointé les performances limitées de la TDM pour évaluer la réponse tumorale après traitement néoadjuvant des tumeurs pancréatiques borderline ou localement avancées (12-14). L'évaluation de la résécabilité des tumeurs borderline après chimiothérapie reste effectivement un défi radiologique, les critères Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1) étant souvent pris à défaut en raison des remaniements d'origine multifactorielle (inflammatoires, post thérapeutiques, tumoraux...) (14, 15). Cassinotto et al. (12) ont montré en 2014 l'intérêt complémentaire de l'évaluation de

l'envahissement vasculaire afin de déterminer une meilleure résécabilité après chimiothérapie. Une étude rétrospective récente incluant 197 patients menée en Corée du Sud a montré que l'évaluation combinée de la TDM et du taux de CA 19-9 permettrait une stratification plus précise de la survie des patients en phase précoce de traitement (16).

L'objectif de notre étude est d'analyser l'impact sur la survie du dosage du CA 19-9 et des critères radiologiques RECIST et d'envahissement vasculaire chez les patients avec un adénocarcinome pancréatique borderline ayant bénéficié d'un traitement néoadjuvant.

2. Matériel et méthodes

2.1 Sélection des patients

Les patients pris en charge au CHU de Tours pour un adénocarcinome du pancréas présumé borderline ou résécable d'emblée entre 2014 et 2024 ont été analysés. Tous les patients ont eu un bilan initial comprenant au moins un bilan biologique avec dosage de biomarqueurs (CA 19-9), une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et une imagerie par résonnance magnétique (IRM) hépatique lorsque cela était nécessaire. Toutes les décisions thérapeutiques ont été prises en réunion de concertation pluridisciplinaire. L'indication de chirurgie pancréatique était posée en fonction de leur réponse au traitement néoadjuvant (CT +/- CRT). Les patients non opérés ont été traités par CT ou soins de support. Les patients étaient ensuite suivis à intervalles réguliers en consultation en oncologie et/ou en chirurgie. Ont été exclus les patients résécables d'emblée, les patients présentant une histologie autre qu'un adénocarcinome, et ceux pour lesquels les données biologiques, radiologiques ou de suivi n'étaient pas disponibles.

2.2 Collection des données et définition des variables

Les données démographiques, cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques ont été extraites des dossiers des patients et reportées dans un tableur informatique préformaté après autorisation auprès du comité de protection des personnes.

2.3 Taux de CA19-9

Les dosages de CA 19-9 ont été réalisés au moment du diagnostic puis après 8 semaines de traitement néoadjuvant. Les patients ont ensuite été classés en deux sous-groupes selon leur taux de CA 19-9 : normalisation avec régression si le taux est inférieur à 37 UI/mL, absence de normalisation si le taux reste supérieur à 37 UI/mL (17-19).

2.4 Envahissement vasculaire, taille tumorale et critères RECIST 1.1 en imagerie

La TDM pancréatique a été réalisée conformément aux recommandations du NCCN. L'adénocarcinome borderline est défini comme une tumeur avec un contact avec la veine porte ou la veine mésentérique supérieure de plus de 180° ou un contact inférieur ou égal à 180° avec une irrégularité pariétale (**Fig. 1**), un contact $\leq 180^\circ$ avec l'artère hépatique commune, l'AMS, ou l'artère hépatique propre (**Fig. 2**) (20).

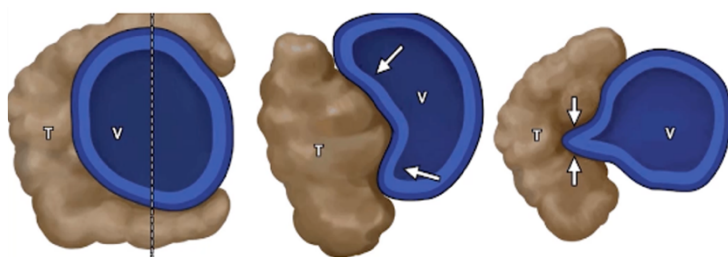


Figure 1 : Schéma d'une tumeur borderline veineuse

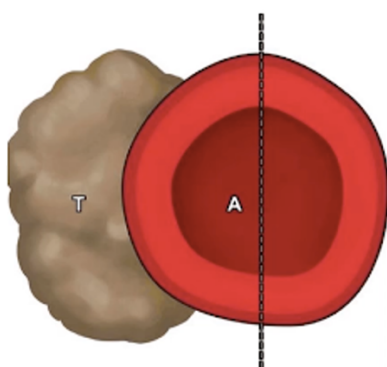


Figure 2 : Schéma d'une tumeur borderline artérielle

La mesure du grand axe tumoral et l'analyse des atteintes vasculaires ont été effectuées sur la TDM baseline puis sur la TDM préopératoire à la fin du traitement néoadjuvant. Deux radiologues ont analysé séparément les TDM, sans connaissance des données cliniques, biologiques ou histologiques. Toute divergence entre les évaluateurs a été résolue par un

examen consensuel, et les données consensuelles ont été utilisées pour l'analyse. La TDM initiale et la TDM en post chimiothérapie néoadjuvante ont été comparées, puis l'évolution de la maladie a été catégorisée selon les critères RECIST 1.1 en : réponse partielle, maladie stable, et progression de la maladie.

Les modifications d'extension vasculaire ont également été recueillies, puis catégorisées en 3 sous-groupes : stabilité, majoration, ou diminution de l'extension vasculaire.

2.5 Traitement néoadjuvant

Le traitement néoadjuvant consistait au minimum en une chimiothérapie par FOLFIRINOX ou Gemcitabine selon l'état général du patient, associée ou non à une chimioradiothérapie de 54 Gy associée à de la Capécitabine (3). La chirurgie, quand elle était réalisée, consistait en une duodénopancréatectomie céphalique ou une splénopancréatectomie caudale par laparotomie. Les données d'anatomopathologie étaient ensuite reportées selon les critères de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8ème édition (21), et le taux de résection R1 était défini par un envahissement tumoral à moins de 1 mm de la limite de résection (22).

2.6 Analyse statistique

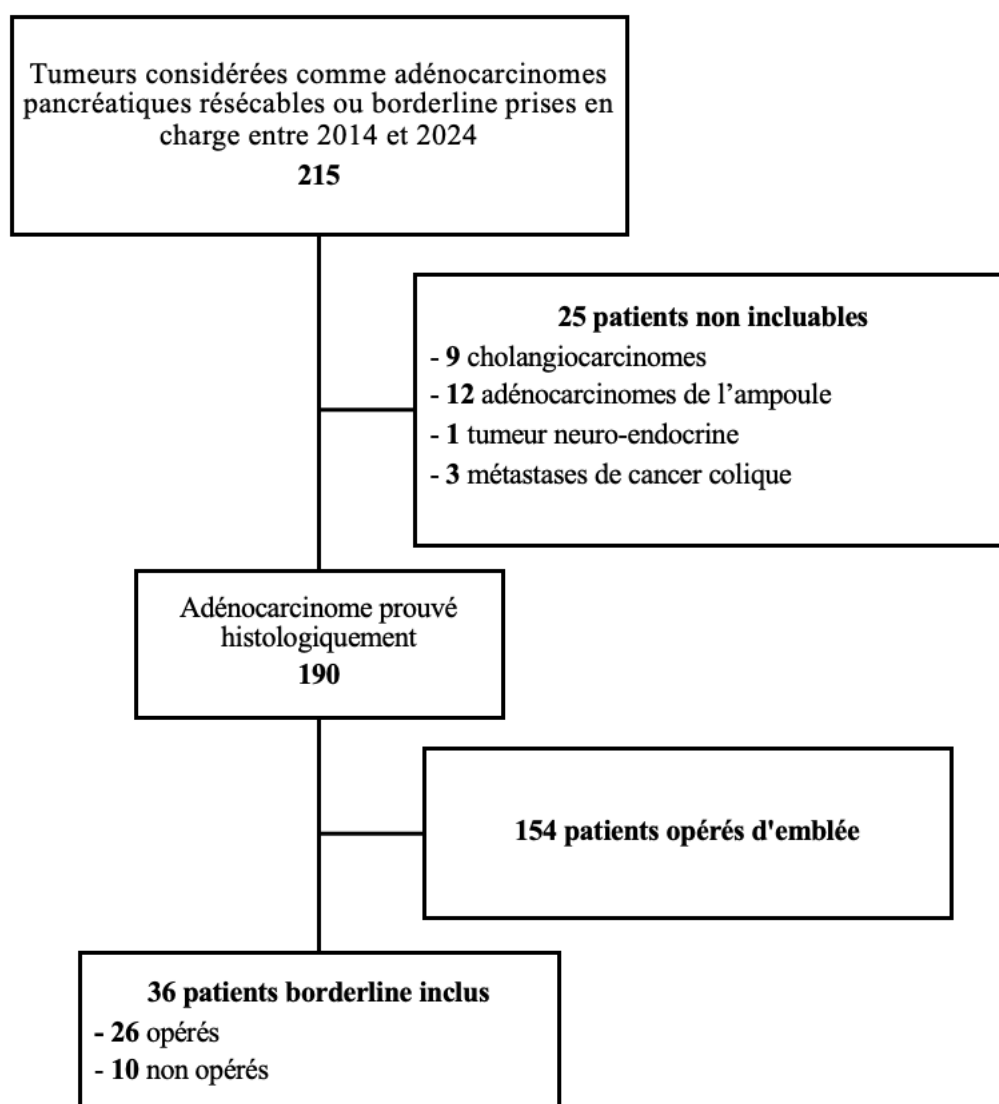
Les patients ont été divisés en deux groupes, CA 19-9 normalisé et CA19-9 non normalisé. Les données ont été comparées avec le test exact de Fisher pour les variables qualitatives. La survie globale a été calculée depuis la date de début du traitement néoadjuvant jusqu'à la date de décès quel qu'en soit la cause ou la date des dernières nouvelles (observations censurées). Les probabilités de survie ont été calculées à l'aide du test de Kaplan-Meier et comparées à l'aide du Log-Rank test. Toutes les variables associées avec la survie globale en analyse univariée avec une valeur de $p \leq 0.1$ ont été incluses dans une analyse multivariée (modèle de Cox à risque proportionnel). Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel EZR (23).

3. Résultats

3.1 Caractéristiques des patients (**Tableau 1, Figure 3**)

Entre 2014 et 2024, 215 patients ont été pris en charge en chirurgie digestive pour des tumeurs pancréatiques considérées comme des adénocarcinomes résécables ou borderline au CHU de Tours. Parmi ces patients, 36 ont été inclus dans la population de l'étude actuelle (**Fig. 3**). Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients sont résumées dans le **Tableau 1**.

Diagramme de flux (Figure 3) :



L'âge moyen des patients au diagnostic était de 63 ans (57 – 69) et 61% des patients (n=22) étaient des hommes. Un antécédent de diabète était retrouvé chez 44,4% des patients (n=16), un tabagisme actif chez 47,2% des patients (n=17) et un éthyisme chronique chez 19,4% des patients (n=7). La tête du pancréas constituait le site tumoral chez 75% des patients (n=27). Les patients inclus étaient tous classés borderline au diagnostic. Les taux de CA19-9 au diagnostic étaient disponibles chez tous les patients. Seul 1 patient présentait un taux de CA19-9 normal au diagnostic. Le taux médian de CA19-9 était de 249 UI/mL (114 – 1295) avant traitement et 48 UI/mL (21 – 159) après traitement néoadjuvant.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et démographiques des 36 patients pris en charge pour adénocarcinome du pancréas borderline

Variable	Valeur
Age (années)	63 (57 – 69)
Sexe féminin	14 (38.9)
Diabète	16 (44.4)
Tabagisme actif	17 (47.2)
Consommation éthylique active	7 (19.4)
Bilirubine au diagnostic	28 (8 – 231)
Localisation de la tumeur	
- <i>Tête</i>	27 (75)
- <i>Isthme/corps</i>	9 (25)
Traitement néoadjuvant	
- <i>Chimiothérapie</i>	32 (88.9)
- <i>Radiochimiothérapie</i>	4 (11.1)
Chirurgie après traitement néoadjuvant	26 (72.2)
Résection R0	19/26 (73.1)
CA 19-9 avant traitement	249 (114 – 1295)
CA 19-9 après traitement	48 (21 – 159)
Résécabilité avant traitement	
- <i>Borderline</i>	36 (100)
Résécabilité après traitement	
- <i>Résécable</i>	9 (25)
- <i>Borderline</i>	16 (44.4)
- <i>Non résécable</i>	11 (30.6)
Catégorie RECIST à 8 semaines post-traitement néoadjuvant	
- <i>Réponse partielle</i>	9 (25)
- <i>Stabilité</i>	22 (61.1)
- <i>Progression</i>	5 (13.9)
Réponse CA 19-9 à 8 semaines post-traitement néoadjuvant	
- <i>Normalisation</i>	15 (41.7)
- <i>Non normalisation</i>	21 (58.3)
Réponse de l'engainement vasculaire à 8 semaines post-traitement néoadjuvant	
- <i>Régression</i>	20 (55.6)
- <i>Stabilité</i>	7 (19.4)
- <i>Progression</i>	9 (25)
Les variables quantitatives sont décrites en médiane (écart interquartile) et les variables qualitatives en n (%)	
RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; CA 19-9: carbohydrate antigen 19-9	

3.2 Traitement néoadjuvant

Tous les patients inclus ont été traités par chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX ou par Gemcitabine. La durée médiane entre la dernière cure de chimiothérapie néoadjuvante et la chirurgie pancréatique était de 4 semaines. Une chimiothérapie suivie d'une chimioradiothérapie complémentaire a été réalisée chez 11.1% (n= 4) des patients.

3.3 Réponse au traitement néoadjuvant

Selon les critères RECIST 1.1, 25% des patients (n=9) ont présenté une réponse partielle, 61,1% des patients (n=22) ont présenté une stabilité de la maladie et 13,9% des patients (n=5) ont présenté une progression (selon la taille tumorale ou en lien avec l'apparition de métastases à distance) de la maladie. Les taux de CA19-9 après 8 semaines de traitement étaient normalisés chez 41,7% des patients (n=15), et 58,3% patients (n=21) présentaient des taux de CA19-9 supérieurs à 37 UI/mL. Après traitement, 55,6% des patients (n=20) ont présenté une régression de l'envahissement vasculaire, 19,4% des patients (n=7) ont présenté une stabilité et 25% des patients (n=9) ont présenté une progression. Les patients ont été reclassés selon les critères NCCN. 44,4% des patients (n=16) ont conservé leur statut borderline tandis que 25 % des patients (n=9) ont été classé résécables, et 30.6% des patients (n=11) ont été considérés non résécables (localement avancés ou métastatiques). Parmi les patients qui présentaient une réduction de l'envahissement vasculaire suffisamment marquée pour être reclassés comme « résécable » selon l'imagerie, 3 étaient stables selon RECIST et 6 étaient en réponse partielle. Tous les patients ayant été reclassés résécables ou ayant conservé leur statut borderline ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale.

3.4 Marges de résection

Parmi les 36 patients, 72.2% (n=26) ont été opérés après traitement néoadjuvant. Des marges de résection R0 ont été obtenues chez 73,1% des patients (n=19) et 26,9% des patients (n=7) ont présenté des marges de résection R1.

3.5 CA 19-9 et RECIST

La répartition de l'échantillon de l'étude selon la catégorie RECIST et la réponse du CA 19-9 est résumée dans le **Tableau 2**. Les taux de CA19-9 au diagnostic étaient disponibles chez tous les patients. Nous avons observé une normalisation du taux de CA19-9 après traitement chez 41,7% des patients (n=15) et une non-normalisation chez 58,3% des patients (n=21). Parmi

les 9 patients présentant une réponse partielle de la maladie selon les critères RECIST, 78% (n=7) ont présenté une normalisation du CA19-9 tandis que 22% (n=2) étaient non normalisés. Aucun patient progressant selon RECIST n'a présenté de normalisation du CA19-9. Il existe une association significative entre les critères RECIST et l'évolution des taux de CA19-9 (p=0.016), semblant porter sur les progressseurs RECIST.

Tableau 2. Répartition des 36 patients pris en charge pour adénocarcinome du pancréas borderline selon les critères RECIST et de l'évolution du CA 19-9 à 8 semaines après traitement systémique initial

Catégorie RECIST	CA 19-9 normalisé (< 37 UI) (n= 15)	CA 19-9 non normalisé (≥ 37 UI) (n= 21)	p
Réponse partielle (n= 9)	7 (46.7)	2 (9.5)	0.016
Stabilité (n= 22)	8 (53.3)	14 (66.7)	
Progression (n= 5)	0	5 (23.8)	
Les variables sont présentées en n (%) RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; CA 19-9: carbohydrate antigen 19-9			

3.6 CA 19-9 et envahissement vasculaire

La répartition de l'échantillon de l'étude selon l'envahissement vasculaire et la réponse du CA 19-9 est résumée dans le **Tableau 3**. Parmi les 9 patients ayant présenté une progression de l'envahissement vasculaire, 89% (n=8) ont été classés dans le groupe « CA 19-9 non normalisé ». Il existe une association significative entre l'envahissement vasculaire et l'évolution des taux de CA19-9 (p=0.046), semblant porter sur les progressseurs vasculaires.

Tableau 3. Répartition des 36 patients pris en charge pour adénocarcinome du pancréas borderline selon l'évolution de l'engainement vasculaire et du CA 19-9 à 8 semaines après traitement systémique initial

Envahissement vasculaire	CA 19-9 normalisé (< 37 UI) (n = 15)	CA 19-9 non normalisé (≥ 37 UI) (n= 21)	p
Régression (n= 20)	12 (80)	8 (38.1)	0.046
Stabilité (n= 7)	2 (13.3)	5 (23.8)	
Progression (n= 9)	1 (6.7)	8 (38.1)	
Les variables sont présentées en n (%) CA 19-9 : carbohydrate antigen 19-9			

3.7 Analyse de survie

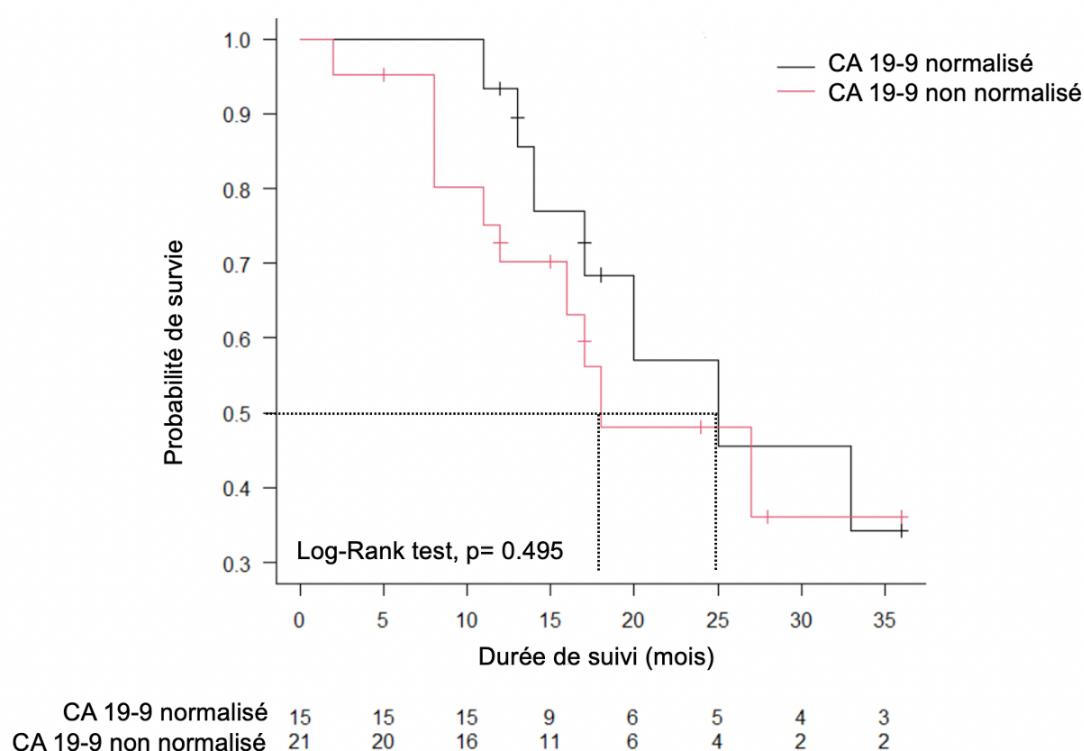
Les résultats des analyses uni et multivariées de la survie globale sont résumés dans le **Tableau 4**. Lors du dernier suivi, 55% des patients (n=20) étaient déclarés décédés. La médiane de survie globale était de 22 mois. La durée médiane de suivi était de 36 mois. Parmi les patients ayant bénéficié d'une résection tumorale, 65.4% (n=17) ont présenté une récurrence de la maladie (locorégionale, hépatique, péritonéale, pulmonaire ou ganglionnaire) et 53.8% (n=14) sont décédés dans les suites d'une récurrence de la maladie. Les caractéristiques suivantes des patients étaient significativement associées à la survie globale en analyse univariée : le sexe féminin (OR 2.55 ; IC 95% : 0.97 – 6.73, p=0.06), le sexe masculin (OR 0.39 ; IC 95% 0.15 – 1.04, p=0.06), la chirurgie après traitement néoadjuvant (OR 0.45 ; IC 95% 0.17 – 1.19, p=0.1), la progression de l'engainement vasculaire (OR 2.42 ; IC95% 0.89 – 6.59, p=0.08) et la progression de la maladie selon les critères RECIST (OR 8.214 ; IC 95% 1.81 – 37.2, p=0.006). La normalisation du CA 19-9 à 8 semaines post-traitement néoadjuvant n'était pas significativement associée à la survie globale (OR 0.72 ; IC 95% 0.27–1.89, p=0,5), et la non-normalisation ne montrait également aucune association significative (OR 1.40 ; IC 95% 0.53–3.69, p=0,5). À 8 semaines de traitement néoadjuvant, seule la progression RECIST était significativement associée à la survie en analyse multivariée (OR 8.21 ; IC 95% 1.81–37.2, p=0.006 ; OR 5.3 ; IC95% 1.1–28.4, p = 0,049). Aucune association significative n'a été retrouvée pour la réponse partielle (OR 0.49 ; IC95% 0.14–1.71, p = 0,26) ni pour la stabilité (OR 0.93 ; IC 95% 0.35–2.55, p=0.90).

Tableau 4. Analyse uni et multivariée des facteurs influençant la survie globale à 3 ans chez les 36 patients atteints d'adénocarcinome du pancréas borderline

Variable	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR (IC95)	p	OR (IC95)	p
Age (années)	1.00 (0.95 – 1.05)	0.92	-	
Sexe			-	
- <i>Féminin</i>	2.55 (0.97 – 6.73)	0.06	2.15 (0.90 – 4.56)	0.22
- <i>Masculin</i>	0.39 (0.15 – 1.04)	0.06	0.48 (0.18 – 1.3)	0.15
Localisation tumorale				
- <i>Tête</i>	2.47 (0.68 – 8.92)	0.17	-	
- <i>Isthme/corps</i>	0.41 (0.11 – 1.47)	0.17	-	
Traitement néoadjuvant				
- <i>Chimiothérapie</i>	1.50 (0.38 – 6.65)	0.59	-	
- <i>Radiochimiothérapie</i>	0.67 (0.15 – 2.96)	0.59	-	
Chirurgie après traitement néoadjuvant	0.45 (0.17 – 1.19)	0.1	1.04 (0.11 – 9.6)	0.97
Résection R1	2.1 (0.54 – 8.16)	0.29	-	
Catégorie RECIST à 8 semaines post-traitement néoadjuvant				
- <i>Réponse partielle</i>	0.49 (0.14 – 1.71)	0.26	-	
- <i>Stabilité</i>	0.93 (0.35 – 2.55)	0.90	-	
- <i>Progression</i>	8.214 (1.81 – 37.2)	0.006	5.3 (1.1 – 28.4)	0.049
Réponse CA 19-9 à 8 semaines post-traitement néoadjuvant				
- <i>Normalisation</i>	0.72 (0.27 – 1.89)	0.5	-	
- <i>Non normalisation</i>	1.40 (0.53 – 3.69)	0.5	-	
Réponse de l'engainement vasculaire à 8 semaines post-traitement néoadjuvant				
- <i>Régression</i>	0.72 (0.28 – 1.90)	0.51	-	
- <i>Stabilité</i>	0.59 (0.17 – 2.06)	0.41	-	
- <i>Progression</i>	2.42 (0.89 – 6.59)	0.08	1.48 (0.17 – 12.9)	0.73
OR : odds ratio ; IC95: intervalle de confiance à 95%				
RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; CA 19-9: carbohydrate antigen 19-9				

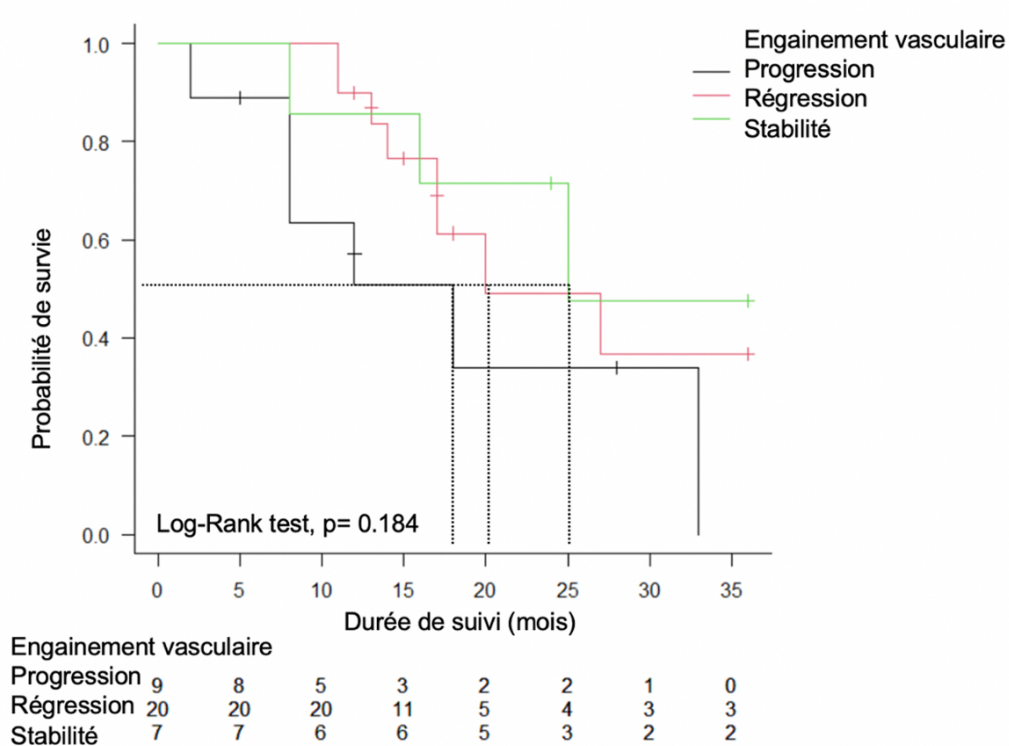
La médiane de survie globale était de 18 mois pour le groupe CA19-9 non normalisé, et 25 mois pour le groupe CA19-9 normalisé. Cette différence n'était pas statistiquement significative dans notre étude ($p=0.495$). Ces données sont reportées dans la **Figure 4**.

Figure 4 : Courbe de survie globale à 3 ans des 36 patients atteints d'adénocarcinome pancréatique borderline selon l'évolution du taux de CA19-9 après traitement néoadjuvant



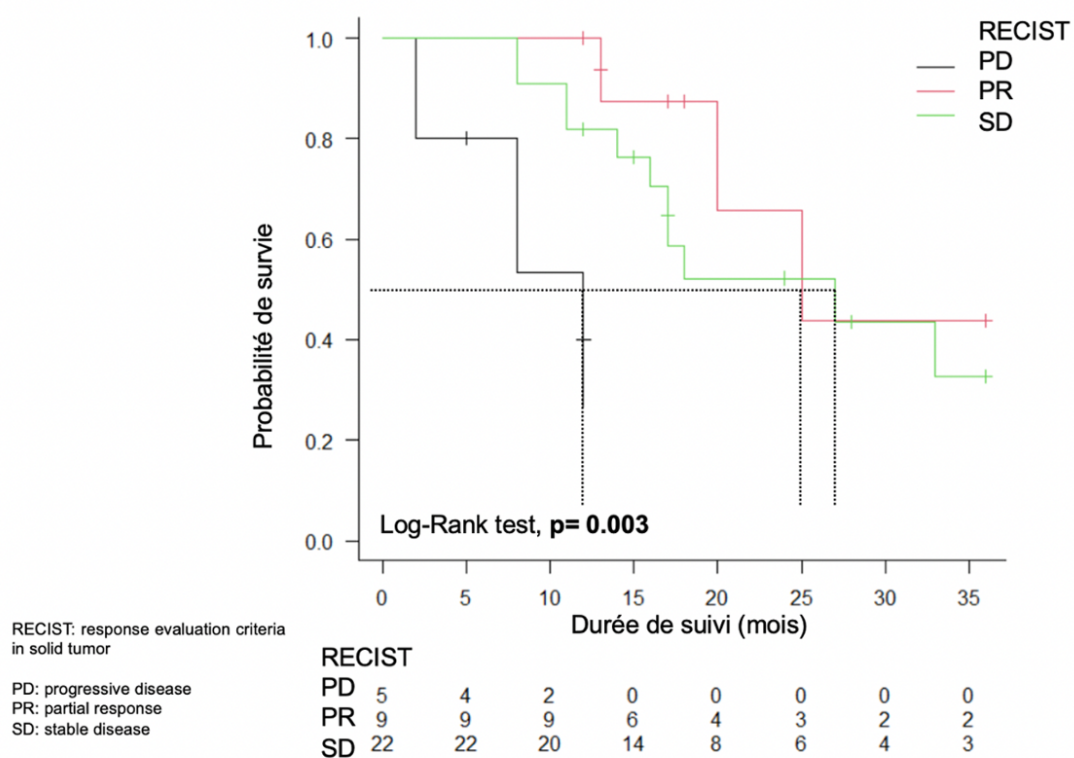
Concernant l'évolution de l'engainement vasculaire, la survie médiane était de 18 mois pour le groupe progression, 20 mois pour le groupe régression, et 25 mois pour le groupe stabilité. Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives dans notre étude ($p=0.184$). Ces données sont reportées dans la **Figure 5**.

Figure 5 : Courbe de survie globale à 3 ans des 36 patients atteints d'adénocarcinome pancréatique borderline selon l'évolution de l'engainement vasculaire après traitement néoadjuvant



Concernant l'évolution de la taille tumorale selon RECIST, il existait une différence significative entre les médianes de survie dans les groupes progression (12 mois), réponse partielle (25 mois) et stabilité (26 mois) ($p=0.003$). Ces données sont reportées dans la **Figure 6**.

Figure 6 : Courbe de survie globale à 3 ans des 36 patients atteints d'adénocarcinome pancréatique borderline selon l'évolution des critères RECIST après traitement néoadjuvant



4. Discussion

Dans notre étude rétrospective monocentrique, seule la progression selon les critères RECIST 1.1 était associée significativement à une réduction de la survie en analyse multivariée (OR 5.3 ; IC95% 1.1–28.4, $p=0,049$). La progression de l'envahissement vasculaire était associée à une réduction de la survie en analyse univariée (OR 2.42 ; IC95% 0.89–6.59, $p=0,08$), sans significativité retrouvée en analyse multivariée (OR 1.48 ; IC95% 0.17–12.9, $p=0,73$). La normalisation du CA 19-9 ne montrait pas d'amélioration significative de la survie (OR 0.72 ; IC95% 0.27–1.89, $p=0,5$).

4.1 RECIST

Dans notre étude, seule la progression selon les critères RECIST était significativement associée à une diminution de la survie, suggérant que ces patients ne constituent pas de bons candidats à la chirurgie. Ces résultats rejoignent ceux de Katz et al. (24) et Truty et al. (25), qui rapportent une faible fréquence de résection R0 et un pronostic défavorable chez les patients en progression après traitement néoadjuvant. Ainsi, la valeur prédictive positive des critères RECIST semble élevée : une progression traduit une maladie agressive non résécable. En revanche, leur capacité à identifier les patients répondeurs reste limitée. Dans notre cohorte, aucune amélioration significative de la survie n'a été observée chez les patients classés en réponse partielle ou en maladie stable.

Plusieurs travaux ont également montré que la stabilité radiologique peut masquer une réponse histologique importante. En effet, les remaniements post-thérapeutiques (fibrose, inflammation) peuvent mimer une tumeur résiduelle (13,24). De plus, la forme infiltrante mal limitée des adénocarcinomes pancréatiques rend la mesure unidimensionnelle des critères RECIST potentiellement inadaptée pour évaluer fidèlement la réponse tumorale. Une approche volumétrique a été suggérée comme alternative plus pertinente pour refléter les variations réelles de la charge tumorale après traitement (26). Katz et al. (24) ont rapporté un taux élevé de résections R0 malgré l'absence de réponse radiologique objective, et Truty et al. (25) ont montré que la majorité des patients borderline ou localement avancés classés stables selon RECIST après traitement avaient bénéficié d'une résection R0. Zins et al. (27) soulignent également qu'une amélioration même minime de la taille tumorale ou du contact vasculaire peut prédire une bonne réponse histologique. Les auteurs concluaient qu'en l'absence de métastases ou de progression, une exploration chirurgicale devait être envisagée systématiquement, l'imagerie sous-estimant fréquemment la réponse histologique.

4.2 Évolution de l'envahissement vasculaire et de la taille lésionnelle

Dans notre étude, l'évolution de l'envahissement vasculaire n'était pas toujours concordante avec celle des dimensions tumorales selon les critères RECIST. En effet, un patient présentait une progression selon RECIST tout en restant stable sur le plan vasculaire tandis que cinq patients considérés comme stables selon RECIST présentaient une progression de l'envahissement vasculaire. Ces divergences reflètent la complexité des réponses histologiques et des voies de dissémination tumorale. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées, notamment la fibrose post-thérapeutique et la réaction inflammatoire périvasculaire peuvent persister malgré une destruction tumorale quasi complète, donnant à l'imagerie l'aspect d'engainement vasculaire résiduel alors qu'il ne s'agit que de tissu fibreux (13,14,27,28,29).

Nos résultats pourraient également s'expliquer en partie par des différences dans les profils moléculaires des tumeurs. Certaines altérations génétiques (KRAS/CDKN2A) sont davantage associées à une croissance tumorale volumique, tandis que d'autres (SMAD4/TP53) favorisent l'invasion locale et vasculaire (30-33).

Enfin, certaines tumeurs ont une dissémination préférentielle lymphatique ou périneurale conduisant à un envahissement vasculaire progressif, indépendamment de la taille tumorale (34).

4.3 Marges de résection et récidives

L'objectif principal de la chirurgie ainsi que du traitement néoadjuvant de l'adénocarcinome pancréatique est d'obtenir une résection R0, définie par une distance entre les marges de résection et la tumeur supérieure à 1 mm (22). La survie est significativement plus élevée en cas de résection R0 après traitement néoadjuvant chez des patients classés borderline, avec une survie globale comparable à celle observée après une chirurgie réalisée chez des patients résécables d'emblée (35). De plus, les patients ayant une résection avec des marges macroscopiquement positives présentent une survie comparable à celle des patients non opérés (36). Dans notre cohorte, l'analyse des 7 patients présentant des marges de résection R1 n'a pas mis en évidence de relation entre le statut R1 et l'évolution radiologique. Ces patients étaient tous classés stables ou en réponse partielle selon RECIST, avec des rapports vasculaires soit stables, soit en amélioration après traitement néoadjuvant. Nos observations concordent avec celles rapportées par Wagner et al. (14) : la classification NCCN reste inchangée dans la majorité des cas, y compris chez des patients ayant bénéficié d'une résection R0, soulignant ainsi les limites de ces critères pour évaluer le stade tumoral après traitement néoadjuvant.

Concernant les 7 patients présentant des marges de résection R1, deux patients présentaient une récurrence sur la tranche de section pancréatique : l'une était associée à une récurrence vasculaire (alors que le patient était stable selon RECIST et présentait une régression de l'engainement vasculaire) et l'autre à des métastases hépatiques (alors que le patient était en réponse partielle selon RECIST et présentait une régression de l'engainement vasculaire). Chez les cinq autres patients, les sites de récurrence étaient ganglionnaire coelio-mésentérique, hépatique, péritonéal, et pulmonaire.

Aucun patient présentant des marges de résection R0 n'a été classé en progression selon RECIST ou selon l'envahissement vasculaire. Chez ces patients, les sites de récurrence après chirurgie étaient majoritairement hépatiques et au niveau de la tranche de section pancréatique, plus rarement pulmonaires ou ganglionnaires mésentériques. Les autres patients étaient soit en rémission, soit décédés d'une autre cause.

L'adénocarcinome du pancréas présente une progression tumorale dispersée et discontinue, une résection R0 n'indique donc pas toujours une exérèse complète (37). Ceci est d'autant plus fréquent après traitement néoadjuvant et conduit à une sous-estimation des résections R1 (38,39). Cela pourrait expliquer la discordance observée dans les précédentes études entre les faibles taux rapportés de résections R1 après traitement néoadjuvant (4 à 30 %) et les taux encore élevés de récurrences locales, compris entre 25 et 70 % (40-42). Selon plusieurs études, aucune caractéristique radiologique n'a été associée de manière fiable à une résection R0, malgré une réduction significative de la taille tumorale (12, 14, 24, 29, 43, 44).

4.4 CA19-9

Dans notre étude, la chimiothérapie néoadjuvante a permis une diminution des taux médians de CA19-9, passant de 249 UI/mL avant traitement à 48 UI/mL après traitement. Nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre les variations de CA 19-9 et la survie globale. Nous avons observé une association significative entre l'évolution des taux de CA 19-9 et des critères RECIST ($p = 0,016$) : tous les patients présentant une progression selon les critères RECIST présentaient également une absence de normalisation du CA 19-9. Par ailleurs, une association significative a également été retrouvée entre l'évolution de l'envahissement vasculaire et des taux de CA 19-9 ($p = 0,046$). Parmi les patients ayant une progression de l'envahissement vasculaire, 89% présentaient une absence de normalisation du CA 19-9.

Nos résultats ne retrouvant pas d'association entre évolution du CA 19-9 et survie globale sont probablement à expliquer par le manque de puissance de notre échantillon. En effet, de nombreuses études (16, 45, 46) soulignent l'intérêt du CA 19-9 comme marqueur complémentaire aux critères radiologiques pour évaluer la réponse au traitement et guider la stratégie chirurgicale. Son rôle comme indicateur biologique de résécabilité chez les patients atteints de cancer pancréatique résécable ou borderline apparaît justifié, compte tenu de sa valeur pronostique démontrée dans de nombreuses études, quelle que soit la stratégie thérapeutique (47-50). Plusieurs études ont montré qu'une diminution des taux de CA 19-9 à 8 semaines de traitement permettait d'identifier les patients ayant une survie prolongée plus efficacement que la réponse radiologique (45,51). Plusieurs auteurs (Tsai et al. (48), Boone et al. (49), Takahashi et al. (50)) ont également montré qu'une normalisation ou une réduction significative ($> 50\%$) des taux de CA 19-9 préopératoires était associée à une amélioration de la survie globale. Selon les recommandations du NCCN, les patients initialement classés résécables ou borderline doivent être explorés chirurgicalement si leur taux de CA 19-9 est au moins stable ou en diminution, en l'absence de progression radiologique évidente.

Toutefois, ce marqueur présente plusieurs limites. Il peut être faussement élevé dans diverses pathologies bénignes (obstruction biliaire, cholangite, pancréatite, MICI), ou absent chez les patients Lewis-antigène négatif (5–10 % de la population). De plus, il n'existe pas de consensus sur la meilleure façon d'évaluer la réponse biologique. La plupart des études définissent une réponse par la normalisation des taux de CA 19-9 après traitement (52,53) ; et d'autres introduisent arbitrairement un seuil de 100 UI/mL (54,55). Enfin, du fait de sa faible valeur prédictive positive, le CA19-9 ne peut être utilisé comme marqueur de dépistage.

Le NCCN souligne la nécessité d'une approche associant marqueurs biologiques, données cliniques et imagerie, l'interprétation isolée du CA 19-9 restant insuffisante.

4.5 Limites

Notre étude présente plusieurs limites. Son caractère rétrospectif, monocentrique, et l'effectif réduit limitent sa puissance statistique et la généralisation des résultats. Ce faible nombre de patients n'a pas permis d'analyser de manière croisée l'évolution du CA 19-9, des dimensions tumorales et des rapports vasculaires afin d'évaluer les interactions potentielles entre ces différents paramètres et d'identifier des profils de réponse distincts au traitement néoadjuvant.

L'évaluation de la taille tumorale à la TDM est sujette à de nombreuses incertitudes. L'aspect infiltrant, parfois isodense, des adénocarcinomes pancréatiques, ainsi que la réaction desmoplastique, rendent difficile la délimitation précise de la tumeur. L'infiltration diffuse de la graisse péripancréatique, secondaire à la chimiothérapie, à un drainage biliaire ou à un épisode de pancréatite, peut également fausser l'estimation de la taille ou des rapports vasculaires. De plus, la TDM tend à sous-estimer la taille réelle de la tumeur par rapport à la pièce opératoire, en raison d'un front tumoral périphérique souvent isodense au parenchyme sain, rendant sa détection difficile. Cette limitation contribue à la faible reproductibilité des mesures (56-58).

Concernant l'envahissement vasculaire, nous avons évalué le degré de contiguïté entre la tumeur et les veines de manière similaire à l'analyse de l'envahissement artériel, mais cette méthode est imparfaite. Plusieurs études ont montré que l'évaluation de la réponse au traitement pour l'atteinte veineuse reposant uniquement sur le degré de contiguïté avec la tumeur est difficile et peu reproductible (27,43). Deux études récentes ont montré que l'utilisation d'un indice d'envahissement veineux, reposant sur le degré de déformation (« tear drop sign »), la longueur de la sténose et le degré du contact circonférentiel, permettait de prédire la possibilité d'une résection R0 en cas de diminution de cet index (59, 60). En ce qui concerne l'atteinte artérielle, la présence du signe du halo, infiltration périvasculaire hypodense à la tumeur, permet de prédire une résection à marges négatives (42, 44).

Enfin, nous n'avons pas analysé l'évolution de la densité tumorale sur les coupes tomодensitométriques, alors que plusieurs études suggèrent que celle-ci pourrait constituer un marqueur pertinent de la réponse au traitement (61,62).

Dans cette perspective, des modalités d'imagerie complémentaires pourraient améliorer la caractérisation des réponses tumorales après traitement. L'IRM, la radiomique, la TEP-FDG, et la TDM en double énergie représentent des pistes prometteuses, tant pour évaluer plus finement l'activité tumorale que pour mieux distinguer fibrose et tissu viable (63-65). Des études prospectives intégrant ces approches multimodales seraient nécessaires pour affiner les critères d'évaluation post-thérapeutique.

5. Conclusion

Notre étude a mis en évidence une association entre la progression tumorale selon RECIST 1.1 et la diminution de la survie globale, sans association significative concernant l'envahissement vasculaire ou l'évolution du CA 19-9 cependant. Notamment, les patients non répondeurs en imagerie (RECIST et degré d'envahissement vasculaire) ne semblent pas être des candidats propices à une exploration chirurgicale, et ce, particulièrement si le CA 19-9 ne s'est pas normalisé. Cela témoigne de la valeur prédictive positive de ces critères radiologiques, tandis que leur valeur prédictive négative semble plus limitée.

Nous avons ciblé spécifiquement les adénocarcinomes borderline, seule catégorie pour laquelle la stratégie néoadjuvante est systématiquement envisagée en vue d'une résection secondaire pour l'instant.

Contrairement aux critères RECIST ou à l'envahissement vasculaire isolés, une approche combinée permettrait une meilleure stratification pronostique, notamment en ce qui concerne la survie globale et la possibilité de résection R0. Ces résultats plaident pour une évaluation multidimensionnelle de la réponse, intégrant à terme d'autres marqueurs radiologiques ou l'imagerie fonctionnelle.

Références bibliographiques

- 1) Cancer Statistics. 2021. CA Cancer J Clin. 2021 ; 71 : 7-33.
- 2) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71 : 209-49.
- 3) Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Cancer du pancréas. Dig Liver Dis. 2018 Dec;50(12):1257–1271. doi:10.1016/j.dld.2018.08.008.
- 4) 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 ; 74 : 2913-21.
- 5) Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-del Castillo C, Hackert T, Hayasaki A, Katz MHG, Kim SW, Kishiwada M, Kitagawa H, Michalski CW, Wolfgang CL. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. Pancreatology. 2018;18(1):2-11. doi:10.1016/j.pan.2017.11.011.
- 6) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. CA 19-9 is an index of response to neoadjuvant chemoradiation therapy in pancreatic cancer. Am J Surg. 1997;174(5):453-455. doi:10.1016/S0002-9610(97)89547-5.
- 7) Halm U, Schumann T, Schiefke I, Witzigmann H, Mössner J, Keim V. CA 19-9 in the therapy monitoring and follow-up of locally advanced cancer of the exocrine pancreas treated with radiochemotherapy. Br J Cancer. 2000;82(5):1013-1016. doi:10.1054/bjoc.1999.1010.
- 8) Seyedin S, Allen PJ, Gonen M, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Kingham TP, et al. Sustained carbohydrate antigen 19-9 response to neoadjuvant chemotherapy in borderline resectable pancreatic cancer predicts progression and survival. Oncologist. 2020;25(9):768-774. doi:10.1634/theoncologist.2019-0878.
- 9) Tzeng CW, Balachandran A, Ahmad M, Lee JE, Krishnan S, Wang H, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 represents a marker of response to neoadjuvant therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. HPB (Oxford). 2014;16(5):430-438. doi:10.1111/hpb.12154.
- 10) Kawai M, Yamaue H, Yamada S, Itoi T, Satoi S, Yamamoto M, et al. Development of a composite score based on carbohydrate antigen 19-9 dynamics to predict survival in carbohydrate antigen 19-9-producing patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after neoadjuvant treatment. JCO Oncol Pract. 2024;20(9):e1270-e1281. doi:10.1200/PO.24.00193.
- 11) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines : Pancreatic adenocarcinoma. Version 1.2022.

- 12) Cassinotto C, Mouries A, Lafourcade JP, Terrebonne E, Belleannée G, Blanc JF, et al. Locally advanced pancreatic adenocarcinoma : reassessment of response with CT after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. *Radiology*. 2014 ; 273 : 108-16.
- 13) Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2015;261(1):12-17.10.1097
- 14) Wagner M, Antunes C, Pietrasz D, Cassinotto C, Zappa M, Sa Cunha A, et al. CT evaluation after neoadjuvant FOLFIRINOX chemotherapy for borderline and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol*. 2017 Jul 28;27(7):3104–16
- 15) Hussien N, Sallam K, Abdel-Kawi M, Ezz El Din M. The role of radiological parameters in assessing response to neoadjuvant therapy in borderline resectable pancreatic cancer. *Research in Oncology (EKB Journal Management System)*. 2020;16(1):1–5. doi:10.21608/resoncol.2020.18938.1088.
- 16) Kim SS, Lee S, Lee HS, Bang S, Han K, Park MS. Retrospective evaluation of treatment response in patients with nonmetastatic pancreatic cancer using CT and CA 19-9. *Radiology*. 2022 Jun;303(3):548–556. doi: 10.1148/radiol.212236
- 17) Takahashi H, Yamada D, Asukai K, et al. Clinical implications of the serum CA19-9 level in “biological borderline resectability” and “biological downstaging” in the setting of preoperative chemoradiation therapy for pancreatic cancer. *Pancreatol* 2020;20(5):919–928.
- 18) Liu H, Zenati MS, Rieser CJ, et al. CA19-9 change during neoadjuvant therapy may guide the need for additional adjuvant therapy following resected pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2020;27(10):3950–3960.
- 19) Heger U, Sun H, Hinz U, et al. Induction chemotherapy in pancreatic cancer: CA 19-9 may predict resectability and survival. *HPB (Oxford)* 2020;22(2):224–232.
- 20) Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, Macari M, Megibow AJ, Miller FH, Morteale KJ, Merchant NB, Minter RM, Tamm EP, Sahani DV, Simeone DM. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology*. 2014 Jan;270(1):248–260. doi:10.1148/radiol.13131184
- 21) Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, eds. *AJCC cancer staging manual*, 8 th ed. Chicago IL : Springer ; 2017.
- 22) Campbell F, Smith RA, Whelan P, Sutton R, Raraty M, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology*. 2009 Sep;55(3):277–283. doi:10.1111/j.1365-2559.2009.03376.x

- 23) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:452-8
- 24) Katz MHG, Fleming JB, Bhosale P, Varadhachary G, Lee JE, Wolf R, et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer*. 2012 Dec 1;118(23):5749–56.
- 25) Truty MJ, Kendrick ML, Nagorney DM, Smoot RL, Cleary SP, Graham RP, et al. Factors predicting response, perioperative outcomes, and survival following total neoadjuvant therapy for borderline/locally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2021 ; 273 : 341-9.
- 26) Rezai P, Mulcahy MF, Tochetto SM, Berggruen S, Yaghmai V. Morphological analysis of pancreatic adenocarcinoma on multidetector row computed tomography: implications for treatment response evaluation. *Pancreas* 2009;38(7):799-803.
- 27) Zins M, Matos C, Cassinotto C. Pancreatic adenocarcinoma staging in the era of preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2018; 287:374–390
- 28) Wang ZJ, Arif-Tiwari H, Zaheer A, Ameli S, Bhosale PR, Do RK, et al. Therapeutic response assessment in pancreatic ductal adenocarcinoma : Society of Abdominal Radiology review paper on the role of morphological and functional imaging techniques. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 ; 45 : 4273-89.
- 29) Cassinotto C, Cortade J, Belleannée G, Lapuyade B, Terrebonne E, Vendrely V, et al. An evaluation of the accuracy of CT when determining resectability of pancreatic head adenocarcinoma after neoadjuvant treatment. *Eur J Radiol*. 2013 Apr;82(4):589–93.
- 30) Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS, Gingras MC, Muthuswamy LB, Johns AL, et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature*. 2012 Nov 15;491(7424):399-405. doi:10.1038/nature11547
- 31) Waddell N, Pajic M, Patch AM, Chang DK, Kassahn KS, Bailey P, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature*. 2015 Feb 26;518(7540):495-501. doi:10.1038/nature14169.38 Iacobuzio-Donahue et al., 2009 ;
- 32) Iacobuzio-Donahue CA, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1806-1813. doi:10.1200/JCO.2008.17.7188.
- 33) Morton JP, Timpson P, Karim SA, Ridgway RA, Athineos D, Doyle B, et al. Mutant p53 drives metastasis and overcomes growth arrest/senescence in pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Dec 7;107(1):246-51. doi:10.1073/pnas.0908428107.
- 34) Zuo H-D, Tang W, Zhang X-M, Zhao Q-H, Xiao B. CT and MR imaging patterns for pancreatic carcinoma invading the extrapancreatic neural plexus (Part II): Imaging of pancreatic carcinoma nerve invasion. *World Journal of Radiology*. 2012;4(1):13-20. doi:10.4329/wjr.v4.i1.13.

- 35) Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Long-term results of the Dutch randomized PREOPANC trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(11):1220-1230.
- 36) Hackert T, Niesen W, Hinz U, Tjaden C, Strobel O, Ulrich A, et al. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017 ; 43 : 358-63.
- 37) Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer: are we there yet? *Histopathology* 2008; 52:787–796
- 38) Verbeke C, Häberle L, Lenggenhager D, Esposito I. Pathology assessment of pancreatic cancer following neoadjuvant treatment: time to move on. *Pancreatology* 2018; 18:467–476
- 39) Verbeke C, Löhr M, Karlsson JS, Del Chiaro M. Pathology reporting of pancreatic cancer following neoadjuvant therapy: challenges and uncertainties. *Cancer Treat Rev* 2015; 41:17
- 40) Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, et al. Histologic grading of the extent of residual carcinoma following neoadjuvant chemoradiation in pancreatic ductal adenocarcinoma: a predictor for patient outcome. *Cancer* 2012; 118:3182–3190
- 41) Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 26:3487–3495
- 42) Jang JK, Byun JH, Kang JH, et al. CT-determined resectability of borderline resectable and unresectable pancreatic adenocarcinoma following FOLFIRINOX therapy. *Eur Radiol* 2021; 31:813–823
- 43) Morgan DE, Waggoner CN, Canon CL, Lockhart ME, Fineberg NS, Posey JA, et al. Resectability of Pancreatic Adenocarcinoma in Patients with Locally Advanced Disease Downstaged by Preoperative Therapy: A Challenge for MDCT. *Am J Roentgenol*. 2010
- 44) Kim Y-E, Park M-S, Hong H-S, Kang CM, Choi J-Y, Lim JS, et al. Effects of Neoadjuvant Combined Chemotherapy and Radiation Therapy on the CT Evaluation of Resectability and Staging in Patients with Pancreatic Head Cancer. *Radiology*. 2009 Mar 1;250(3):758–65.
- 45) Ziske C, Schlie C, Gorschlüter M, et al. Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas treated with gemcitabine. *Br J Cancer* 2003;89(8):1413–1417.
- 46) Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014;155:977–88
- 47) Hartwig W, Strobel O, Hinz U, Fritz S, Hackert T, Roth C, et al. Ca19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2188e96.

- 48) Tsai S, George B, Wittmann D, Ritch PS, Krepline AN, Aldakkak M, et al. Importance of normalization of ca19-9 levels following neoadjuvant therapy in patients with localized pancreatic cancer. *Ann Surg* 2020;271:740e7.
- 49) Boone BA, Steve J, Zenati MS, Hogg ME, Singhi AD, Bartlett DL, et al. Serum ca 19-9 response to neoadjuvant therapy is associated with outcome in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21:4351e8
- 50) Takahashi H, Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, Gotoh K, Yamada T, et al. Serum CA19-9 alterations during preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable invasive ductal carcinoma of the pancreas as an indicator for therapeutic selection and survival. *Ann Surg* 2010;251:461e9.
- 51) Chiorean EG, Von Hoff DD, Reni M, et al. CA19-9 decrease at 8 weeks as a predictor of overall survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2016;27(4):654–660.
- 52) Perri G, Prakash L, Wang H, et al. Radiographic and serologic predictors of pathologic major response to preoperative therapy for pancreatic cancer. *Ann Surg.* 2021;273:806–813. doi: 10.1097/SLA.0000000000003442.
- 53) Aldakkak M, Christians KK, Krepline AN, et al. Pre-treatment carbohydrate antigen 19–9 does not predict the response to neoadjuvant therapy in patients with localized pancreatic cancer. *HPB.* 2015;17:942–952. doi: 10.1111/hpb.12448.
- 54) Groot VP, Blair AB, Gemenetzi G, et al. Recurrence after neoadjuvant therapy and resection of borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45:1674–1683. doi: 10.1016/j.ejso.2019.04.007
- 55) Michelakos T, Pergolini I, Castillo CF, et al. Predictors of resectability and survival in patients with borderline and locally advanced pancreatic cancer who underwent neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX. *Ann Surg.* 2019;269:733–740. doi: 10.1097/SLA.0000000000002600.
- 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 ; 80 : 1383-90.
- 57) Kassardjian A, Stanzione N, Wang HL. Comparative accuracy of tumor size assessment and stage analysis by imaging modalities versus gross examination for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas.* 2019 ; 48 : 223-7.
- 58) Ma C, Yang P, Li J, Bian Y, Wang L, Lu J. Pancreatic adenocarcinoma : variability in measurements of tumor size among computed tomography, magnetic resonance imaging, and pathologic specimens. *Abdom Radiol (NY).* 2020 ; 45 : 782-8.

- 59) Ahmed SA, Mourad AF, Hassan RA, Ibrahim MAE, Soliman A, Aboeleuon E, et al. Preoperative CT staging of borderline pancreatic cancer patients after neoadjuvant treatment : accuracy in the prediction of vascular invasion and resectability. *Abdom Radiol (NY)*. 2021 ; 46 : 280-9.
- 60) Ahmed SA, Atta H, Hassan RA. The utility of multi-detector computed tomography criteria after neoadjuvant therapy in borderline resectable pancreatic cancer : prospective, bi-institutional study. *Eur J Radiol*. 2021 ; 139 : 109685.
- 61) Tanaka M, Heckler M, Mihaljevic AL, Ei S, et al. Induction Chemotherapy with FOLFIRINOX for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Simple Scoring System to Predict Effect and Prognosis. *Annals of Surgical Oncology*. 2022;30(4). doi:10.1245/s10434-022-12606-W
- 62) Fukukura Y, Takumi K, Higashi M, et al. Contrast-enhanced CT and diffusion-weighted MR imaging: performance as a prognostic factor in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Radiol* 2014; 83:612–619
- 63) Nasief H, Zheng C, Schott D, et al. A machine learning based delta-radiomics process for early prediction of treatment response of pancreatic cancer. *NPJ Precis Oncol* 2019;3(1):25.
- 64) Wang ZJ, Behr S, Consunji MV, et al. Early response assessment in pancreatic ductal adenocarcinoma through integrated PET/MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2018;211(5):1010–1019.
- 65) Baliyan V, Kordbacheh H, Parakh A, Kambadakone A. Response assessment in pancreatic ductal adenocarcinoma: role of imaging. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43(2):435–444.

Vu, le Directeur de Thèse
Docteur Axel MASSON

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'A' followed by a horizontal line.

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

GHARIANI Nour

42 pages – 4 tableaux – 6 figures

Introduction

Le traitement de référence de l'adénocarcinome du pancréas est la chirurgie. Pour les tumeurs borderline, le traitement néoadjuvant permet d'augmenter le taux de résection R0 et la survie globale. L'utilisation de critères radiologiques – dimensions tumorales (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1) et envahissement vasculaire – et biologique, notamment le taux d'antigène carbohydrate 19-9 (CA 19-9), permet d'évaluer la réponse au traitement néoadjuvant.

Méthodes

Étude rétrospective de patients présentant un adénocarcinome pancréatique borderline traités par chimiothérapie +/- chimioradiothérapie (CT/CRT) au CHU de Tours entre 2014 et 2024. Les patients étaient ensuite opérés selon la réponse tumorale évaluée par le CA 19-9, les critères RECIST 1.1 et d'envahissement vasculaire en imagerie.

Résultats

Inclusion de 36 patients, 89% (n= 32) traités par CT et 11% (n= 4) par CRT néoadjuvantes, 72% (n= 26) ont finalement été opérés avec 73% (n= 19/26) de résection R0. Il y avait 25% (n= 9) de réponse partielle selon RECIST, 42% (n= 15) de normalisation du CA 19-9 et 56% (n= 20) de régression de l'envahissement vasculaire à la TDM après traitement néoadjuvant. En analyse multivariée, seule la progression selon RECIST était associée à une diminution de la survie globale à 3 ans (OR 5.3, p= 0.049).

Conclusion

L'évaluation de la réponse au traitement néoadjuvant par les critères RECIST semble plus efficace que les critères biologique ou d'envahissement vasculaire en imagerie pour prédire la survie globale.

Mots clés : *adénocarcinome du pancréas, borderline, CA19-9, RECIST, envahissement vasculaire, chimiothérapie néoadjuvante*

Jury :

Président du Jury : Professeur Laurent BRUNEREAU

Directeur de thèse : **Docteur Axel MASSON**

Membres du Jury : Professeur Thierry LECOMTE

Docteur Marie BESSON

Docteur Maxime GOUGUET

Date de soutenance : 26 septembre 2025