

UNIVERSITE DE NANTES

---

FACULTE DE MEDECINE

---

Année 2016

N° 177

THESE

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Radiodiagnostic et Imagerie Médicale

par

**MEYER Jérémy**  
né le 19/10/1986 à Besançon

---

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2016

---

**Fréquence et impact décisionnel des nodules pulmonaires  
indéterminés lors du bilan d'extension initial des adénocarcinomes  
pancréatiques**

---

Président : Monsieur le Professeur Eric FRAMPAS

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Eric FRAMPAS

Jury : Madame le Professeur Tamara MATYSIAK BUDNIK

Monsieur le Professeur Christophe AUBE

Monsieur le Docteur Nicolas REGENET

# REMERCIEMENTS

## **A Monsieur le Président du Jury et Directeur de Thèse,**

### **Monsieur le Professeur Eric FRAMPAS**

Professeur de Radiologie – CHU de Nantes

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. J'ai eu la chance tout au long de mon cursus d'interne de bénéficier de vos enseignements, de votre disponibilité et de votre bienveillance. Vous avez su aiguïser ma curiosité radiologique et orienter mon attrait pour l'imagerie abdominale.

Votre savoir-faire, votre savoir-être et votre faire-savoir vous valent mon admiration et mon plus profond respect.

Je vous témoigne ici ma reconnaissance et toute ma gratitude pour la confiance que vous m'accordez pour l'avenir.

## **Aux membres du Jury,**

### **Madame le Professeur Tamara MATYSIAK BUDNIK**

Professeur en Hépatogastro-Entérologie – CHU de Nantes

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Bien que n'ayant pas eu l'occasion de travailler à vos côtés, bénéficier de votre expertise dans le domaine de l'oncologie digestive est un grand honneur. Veuillez trouver par la présente la marque de ma reconnaissance.

### **Monsieur de Professeur Christophe AUBE**

Professeur de Radiologie – CHU d'Angers

Vous m'avez fait l'honneur de m'accueillir dans votre service pour un semestre de mon cursus. J'ai pu pendant cette période bénéficier de vos conseils et de votre soutien, et je vous en suis grandement reconnaissant. Merci de me faire l'honneur de votre présence et de faire le déplacement.

En espérant poursuivre une collaboration professionnelle et scientifique.

### **Monsieur le Docteur Nicolas REGENET**

Chirurgien viscéral – CHU de Nantes

Merci beaucoup d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je tiens surtout à vous remercier pour votre aide initiale au projet.

Veuillez trouver par la présente la marque de ma reconnaissance.

## **A mes formateurs,**

**Je vous remercie pour votre accueil et votre bienveillance à mon égard. Travailler et apprendre auprès de chacun d'entre vous a été un grand plaisir et un grand honneur. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de ma profonde sympathie.**

Dans le service de Radiologie Centrale du CHU de Nantes :

A toute l'équipe de RI, merci d'avoir pris le temps de vous occuper d'un petit « padawan » et pour le bonheur de travailler à vos côtés : dédicaces aux Drs Christophe Perret, Frédéric Douane (doudou), Renan Liberge, Franck Leauté, Olivier Morla.

Au Dr Manu, meilleur chef de Rock'n radio yeah !

Aux Docteurs Anne-Sophie Delemazure et Emmanuelle Mourrain, à votre bonne humeur, votre enthousiasme et à l'intérêt que vous portez à l'accompagnement et à la formation des internes.

Au Dr Valérie Laigle, merci pour ces moments passés, ta finesse légendaire que j'adore.

Au Dr Pierre-Paul Arrigoni, el professor.

Au Dr Claire Defrance, pour les moments « meilleures tables de Nantes », mais aussi le reste.

Au Docteur Georges Fau, désolé j'ai maigri !

Aux Docteurs Florence Caillon, Axelle Bertrand-Vasseur.

Dans le service de Neuro-Radiologie du CHU de Nantes :

Au Professeur Hubert Desal.

Aux Docteurs Benjamin Daumas-Duport, Elisabeth Auffray-Calvier, Alina Lintia-Gaultier, Romain Bourcier.

Dans le service de Radiologie Pédiatrique du CHU de Nantes :

Aux Docteurs Marie-Pierre Quere, Thomas Lefrancois, Félicie Jenin, Julien Isnard.

Dans les services de Radiologie A et B du CHU d'Angers :

Aux Docteurs Catherine Ridereau, Jérôme Lebigot, Cosmina Nedelcu, Didier Loisel, Francine Touveny, Benoit Delorme, Grégoire Lignon.

Au Dr Victoire Cartier, chère « Vivi », être ton premier interne était un plaisir.

Au Dr Antoine Bouvier, pour ces moments KT du vendredi matin.

Dans le service de Radiologie de la Cité sanitaire de Saint-Nazaire :

Aux Docteurs Loïc Guillemot, Jean-François Nouel, Caroline Vergnes, Marc Fribourg, Jean-Philippe Chancrin, Jacqueline Migeon.

**A mes co-internes,**

A la meilleure des promos : Dean, Pierre-Yves, Hélène, Stéphanie

A tous mes autres chère(s) co-internes qui n'ont pas eu la chance d'être dans notre promo !

## **A mes amis,**

A Narcisse, Paul, Adrien, Philippe, pour toutes ces années lycées et aux années suivantes...

A tous les Toulousains :

A Thomas, pour ces années fac, coloc, soirées et à toutes les manettes...

A Julio Sebinio, jeune papa, qui l'eût cru ?

A Nico et Julie, monsieur râleur et madame « Pierre Richard »

A Yopo et Rima,

A Ben, notre philosophe.

A Pey et Marine, futurs nantais

A Guillaume, t'es le meilleur

A Pépé, Pépéééoooooooo

A tout le reste de la team ; Gryn, Arnaud, Sophie, Justine, Jona, Charlotte

Aux amis Nantais :

A Clément GB, Mamadou, Delphin, Coco, Koudoug'sisters, Etienne, Matthieu, Anne, Alex, CamCam, Guillou, Arnaud, Vianney, Clotilde, Maelle, Arnaud, Antoine, Sophie, Pierre, Clotilde D, Guigui et Clo, Arthur, Marion... Et à tous ceux que j'omets !

Tous ces moments passés à vos côtés sont toujours un immense plaisir pour moi.

## **A ma famille,**

A mes grands-parents : vous avez su m'accompagner et me supporter aux travers des âges.  
Par ces quelques mots, merci.

A mon grand-père Maurice...

A mes parents : pour tout votre amour et votre soutien. Pour m'avoir porté, supporté, engueulé, relevé, encouragé, motivé... Merci.

A mes frères : mon frero-jumo-alter-ego et au Val', pour tous ces moments inoubliables de notre enfance et ceux à venir.

A Myrtille : ma soeurette, ma petite « Mymy », ma préférée.

A mes oncles et tantes, mes cousins et cousines.

A Sabrina et Paola.

A Bruno.

A la relève, Gabin.

## **A Catherine**

# Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>8</b>
<b>ETUDE DE THESE .....</b>	<b>9</b>
1. INTRODUCTION .....	9
1.1. Rappels anatomiques, définitions et généralités .....	9
1.2. Epidémiologie et données actuelles .....	11
1.3. Diagnostic et bilan d'extension .....	12
1.3.1. Diagnostic .....	12
1.3.2. Bilan d'imagerie : diagnostic et extension .....	13
1.3.3. Stade tumoral et résécabilité .....	15
1.4. Micronodules et nodules pulmonaires .....	16
1.5. Buts de l'investigation .....	17
2. PATIENTS ET METHODES .....	18
2.1. Patients .....	18
2.2. Imagerie et suivi .....	19
2.3. Nodules pulmonaires .....	19
2.4. Méthodologie et statistiques .....	20
3. RESULTATS .....	21
3.1. Patients .....	21
3.2. Nodules pulmonaires indéterminés et métastases pulmonaires .....	23
3.2.1. Nodules pulmonaires indéterminés initiaux .....	23
3.2.2. Devenir des nodules pulmonaires .....	25
3.2.3. Caractéristiques nodulaires .....	28
3.3. Progression et sites métastatiques .....	29
3.3.1. Progression globale .....	29
3.3.2. Métastases pulmonaires .....	30
3.3.3. Autres sites métastatiques .....	30
3.4. Survie .....	31
3.4.1. Survie et nodules pulmonaires .....	31
3.4.2. En fonction du stade initial .....	32
3.4.3. En fonction des sites métastatiques .....	34
4. DISCUSSION .....	36
4.1. Prévalence des nodules pulmonaires indéterminés .....	36
4.2. Nodules pulmonaires initiaux et évolution métastatique .....	37
4.3. Caractéristiques nodulaires .....	38
4.4. Nodules indéterminés, métastases pulmonaires et survie .....	40
4.5. Adénocarcinome pancréatique et métastases .....	41
4.6. A propos des patients « borderline » .....	41
4.7. Limites .....	42
5. CONCLUSION .....	43
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>44</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>48</b>



## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ADCP : Adénocarcinome pancréatique

CA 19-9 : Antigène Carbohydate 19-9

CHU : Centre hospitalier universitaire

IRM : Imagerie par résonance magnétique

kV : kiloVolt

mAs : milli-Ampères secondes

MIP : Maximal intensity projection

NPI : Nodule pulmonaire indéterminé

TDM : Tomodensitométrie

TEP-scanner : Tomographie par émission de positrons associée au scanner

UH : Unité Hounsfield

# ETUDE DE THESE

## 1. INTRODUCTION

### 1.1. Rappels anatomiques, définitions et généralités

Le pancréas est un viscère abdominal glandulaire, situé dans la partie supérieure du rétro-péritoine, allongé selon un grand axe oblique en haut et à gauche. On décrit classiquement quatre segments : la tête, l'isthme, le corps et la queue.

La portion céphalique est en rapport contigu avec le cadre duodénal et l'abouchement de la voie biliaire principale, constituant une entité radiologique et chirurgicale, le bloc duodéno-pancréatique.

La glande pancréatique assure une fonction amphicrine, la composante exocrine contribuant à la fonction digestive en libérant les sucs pancréatiques et la composante endocrine sécrétant les hormones à circulation systémique nécessaires au métabolisme cellulaire et notamment glucidique. Cette richesse histologique, par le biais de différents acini et îlots tissulaires qui le composent, explique la pluralité anatomopathologique des néoplasies pancréatiques primitives, pouvant toucher à la fois le pancréas endocrine, le pancréas exocrine et plus exceptionnellement le tissu conjonctif.

Les tumeurs primitives exocrines sont nettement majoritaires. Parmi elles, l'adénocarcinome excréto-pancréatique (ADCP) est le type histologique le plus fréquent, représentant environ 85-90% des tumeurs (1).

Plusieurs facteurs de risque concernant la cancérogenèse de l'ADCP sont aujourd'hui évoqués.

En premier lieu et seul facteur réellement avéré, le tabagisme contribue à un risque multiplié par 2-3 de cancer du pancréas. De plus, le risque serait corrélé à la consommation journalière (une cigarette fumée par jour augmenterait le risque de 2%, allant jusqu'à 62% pour 20 cigarettes) ainsi que la durée d'exposition tabagique (accroissement du risque de 1% par année de tabagisme, et 16% après 10 ans d'exposition) (2,3).

L'alcool, le diabète de type 2, l'obésité et un régime alimentaire riche en matières grasses et en viande rouge sont également incriminés, mais restent encore débattus du fait de données scientifiques insuffisantes.

Les patients atteints de pancréatite chronique ont un risque accru au développement de cancer du pancréas, avec une estimation de risque multiplié par 15 (4).

Des prédispositions génétiques héréditaires sont présentes dans un faible pourcentage (environ 5 à 10% des cas). Dans la plupart des cas de contexte familial de susceptibilité la recherche de mutation germinale est négative et les gènes concernés sont encore non identifiés. Il existe toutefois une association syndromique génétique déterminée ou un contexte de maladies héréditaires, tels que : le syndrome des cancers du sein et de l'ovaire héréditaire (gène BRCA2), le mélanome familial multiple (p16 et INK4A), Peutz-Jeghers (STK11/LKB1), la pancréatite chronique héréditaire (5).

## 1. 2. Epidémiologie et données actuelles

Le cancer du pancréas est un cancer relativement rare, constituant un peu moins de 3% de l'ensemble des cancers, avec 11662 nouveaux cas en France en 2012 (6).

Les hommes sont plus fréquemment touchés que les femmes, pour lesquels l'ADCP représente respectivement les 7<sup>ième</sup> et 8<sup>ième</sup> cancers en prévalence, avec un nombre de nouveaux cas estimés à 5963 et 5699 par an, respectivement.

Malgré une faible prévalence, l'incidence de l'adénocarcinome du pancréas est en augmentation. Le rapport de l'INCa estime qu'entre 1980 et 2005, celle-ci a augmenté de 3,8% chez la femme et de 2% chez l'homme (6).

Au niveau européen, l'incidence du cancer pancréatique est de 10,1/100000 habitants en 2012 (7).

L'adénocarcinome est une tumeur invasive à haute malignité. En terme de mortalité, il s'agit du 5<sup>ème</sup> cancer en nombre de décès en 2012.

Le pronostic des patients reste sombre avec une survie faible. Tous stades confondus, la survie globale à 5 ans n'excède pas 6% (8,9).

En 2012, le nombre de patients traités spécifiquement pour un cancer du pancréas était de 17809, cependant parmi ces patients, seuls 4187 (soit 20%) ont bénéficié d'un traitement chirurgical, unique traitement actuellement reconnu comme potentiellement curateur (6).

Les meilleurs taux de réponse et de survie décrits sont obtenus en cas de diagnostic précoce et de chirurgie carcinologique avec des marges postopératoires négatives (5,10).

En effet les patients opérés avec marges saines présentent une survie à 5 ans d'environ 20% alors qu'elle est de moins de 3% pour le reste des patients, y compris pour les patients opérés présentant des marges envahies en postopératoire (11).

La prise en charge chirurgicale carcinologique est cependant limitée par les possibilités de résection tumorale locale ainsi que par l'extension tumorale ganglionnaire ou métastatique fréquente au moment du diagnostic.

## **1.3. Diagnostic et bilan d'extension**

### 1.3.1 Diagnostic

Le diagnostic de l'adénocarcinome pancréatique est pour la plupart du temps réalisé tardivement dans l'histoire de la maladie. La majorité des patients ne présentent en effet que peu voire pas de symptômes spécifiques, entraînant une révélation clinique souvent tardive. Une altération de l'état général, une perte de poids, des douleurs abdominales et la présence d'un ictère sont les plus communément rencontrées. Un cancer du pancréas peut aussi être révélé au décours d'un épisode de pancréatite aiguë ou devant la découverte d'un diabète inaugural (12).

L'âge au diagnostic est en moyenne d'environ 70 ans (69 ans chez l'homme et 76 ans chez la femme).

L'imagerie médicale joue un rôle essentiel dans la détection tumorale pancréatique chez ces patients. Le diagnostic d'adénocarcinome sera fortement suspecté mais nécessite cependant comme dans toute pathologie cancéreuse une preuve histologique.

Le diagnostic histologique peut être apporté par des prélèvements biopsiques ou par cytoponctions sur la tumeur primitive, sur les localisations secondaires notamment hépatiques si elles sont présentes, mais également par l'analyse de la pièce opératoire chez les patients pour qui une résection chirurgicale d'emblée est réalisable.

Peu de marqueurs sont disponibles concernant les cancers du pancréas. L'antigène carbohydre CA 19-9 est le marqueur tumoral sérique le plus communément utilisé dans les cancers pancréatiques. Il s'agit d'une glycoprotéine de surface exprimée par les cellules des voies biliaires et dont le taux sérique peut être augmenté lors de toute affection pancréatique, cancéreuse ou non. Le CA 19-9 n'est cependant pas spécifique au pancréas.

D'importantes limitations sont à prendre en compte en raison d'une sensibilité et d'une spécificité médiocres, du risque de faux négatifs en raison d'un défaut d'expression de cette protéine dans environ 4 à 15% de la population générale et du risque de faux positifs notamment en cas d'ictère obstructif (13).

De ce fait, le CA 19-9 comme biomarqueur doit être considéré avec prudence. Son dosage n'a pas d'intérêt en situation diagnostique de tumeur pancréatique. Son apport réside dans l'évaluation pronostique en pré et post-thérapeutique.

### 1.3.2 Bilan d'imagerie : diagnostic et extension

Tous les patients bénéficient d'un bilan pré-thérapeutique d'extension initiale de la maladie, basé sur les recommandations de la haute autorité de santé de 2010 (14).

Plusieurs modalités d'exploration sont actuellement disponibles.

L'échographie abdominale, souvent réalisée comme examen de première intention, permet d'affirmer une dilatation des voies biliaires quand elle est présente et parfois de visualiser la tumeur. Cette technique reste limitée en sensibilité dans la détection tumorale et n'évalue pas l'extension tumorale locale ou à distance. Elle reste donc souvent un examen initial de découverte de la maladie (15,16).

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien sans et avec injection aux temps artériel et veineux en coupes fines est l'examen de référence (14,17). Il permet à la fois le diagnostic de la lésion primitive mais aussi l'analyse de l'extension locorégionale et métastatique à distance. La sensibilité pour la détection des adénocarcinomes est de 89-97%, mais diminue cependant de 20 à 30% pour les lésions de petite taille inférieure à 1,5 cm (18,19). Le scanner multi-détecteur avec possibilité de reconstructions multiplanaires est l'examen le plus adapté pour évaluer l'extension vasculaire, avec une sensibilité et une spécificité de respectivement 80-91% et 89-100%. La valeur prédictive positive en terme de résecabilité est estimée à 91% (20,21).

L'IRM abdominale permet une détection tumorale identique au scanner et présente même un avantage pour le diagnostic des petites lésions (moins de 2 cm) en raison d'une meilleure résolution en contraste (22-24). L'apport de l'imagerie de diffusion serait une aide à la caractérisation tumorale, non applicable en pratique courante et actuellement encore au stade d'étude (25). La sensibilité pour l'extension locorégionale est moindre en raison d'une moins bonne résolution spatiale en comparaison au scanner. Cependant de récentes études rapportent des performances comparables dans le bilan de résecabilité (26,27). Son apport réel réside surtout dans la capacité de détection de métastases hépatiques (23).

L'évaluation de l'extension ganglionnaire reste difficile en imagerie conventionnelle avec une faible sensibilité et spécificité, du fait d'une absence de caractéristiques morphologiques spécifiques des adénopathies qui sont, par ailleurs, dans la plupart des cas infra- ou juxta-centimétriques. Seul le critère de taille est utilisé en TDM, avec une valeur seuil de 10 mm de petit axe.

L'écho-endoscopie digestive, malgré son caractère invasif, est une modalité de plus en plus utilisée puisqu'elle a l'avantage majeur d'être couplée à la possibilité de ponction à l'aiguille dans le même temps opératoire. La sensibilité pour la détection lésionnelle et pour l'appréciation de l'extension locale est comparable au scanner (28). Ses performances diagnostiques sont par contre supérieures en présence de lésions de petites tailles (moins de 2 cm) qui peuvent être occultes ou mal définies au scanner (29). Des études récentes ont montré que son efficacité diagnostique est nettement améliorée lorsqu'elle est associée à une injection intraveineuse de produit de contraste, avec une sensibilité de 91%, une spécificité de 94%, et surtout une valeur prédictive négative supérieure à 90% (30–32).

Le TEP-scanner, malgré ses performances diagnostiques actuelles, n'est pas recommandé dans le bilan initial (14,33,34).

### 1.3.3 Stade tumoral et résecabilité

La résecabilité tumorale est jugée en fonction de l'extension vasculaire, ganglionnaire et viscérale de contiguïté selon les critères du MD Anderson Cancer Center (35,36). (Annexe 1)

Le score TNM (UICC 2009) est lui aussi établi lors du bilan initial. (Annexe 2)

Au terme du bilan d'extension, les patients sont sélectionnés et stratifiés en quatre groupes, basés sur les recommandations du consensus de la société américaine d'imagerie abdominale (1), que sont:

- les tumeurs résecables (10 à 15% des cas) accessibles à un traitement chirurgical d'emblée, du fait de l'absence d'extension vasculaire radiologique.
- les tumeurs « borderline » (5 à 10% des cas) dont l'atteinte vasculaire locale vient au contact de l'artère mésentérique sur moins de 180° et/ou est responsable d'un englobement court de l'artère hépatique sans atteinte du tronc coeliaque, de l'axe splénique ni gastrique gauche et/ou d'une sténose courte de la veine mésentérique supérieure ou porte accessible à une reconstruction chirurgicale. Leur prise en charge sera plus lourde et nécessite des compléments d'investigation avec un risque accru de marge positive postopératoire.
- les tumeurs localement avancées non résecables (atteinte vasculaire sans possibilité de reconstruction, non métastatique),
- et les tumeurs métastatiques (80% des cas).



## 1.4. Micronodules et nodules pulmonaires

Selon le glossaire communément admis, établi par la Fleischner Society, un nodule pulmonaire se définit comme une opacité focale plus ou moins délimitée, dont le diamètre est compris entre 3 mm et 3 cm. En dessous de 3 mm, il s'agit d'un micronodule (37).

La découverte scanographique d'un ou plusieurs nodules pulmonaires « incidentaux », est une situation fréquente en pratique radiologique courante. Les progrès techniques réalisés en tomodensitométrie et notamment l'utilisation actuelle de coupes d'imagerie millimétriques accroissent la détection des anomalies parenchymateuses pulmonaires.

De plus, les nodules pulmonaires peuvent être de causes et de natures extrêmement variées, allant de simples séquelles notamment d'origine infectieuse aux atteintes cancéreuses et parmi elles aux métastases.

Au sein de la population générale, la présence de nodules ou de micronodules pulmonaires est très variable et augmente avec l'âge. On estime qu'environ 25% de la population serait porteuse de micronodules pulmonaires non calcifiés (38–40).

Chez les fumeurs asymptomatiques, jusqu'à environ 50% des sujets présenteraient au moins un nodule pulmonaire indéterminé sur des examens réalisés dans le cadre de campagnes de dépistage (41,42).

Des études récentes réalisées chez des patients porteurs d'un cancer colorectal notent que des nodules pulmonaires indéterminés sont présents dans 4 à 25% des cas lors du bilan initial, et qu'approximativement 15 à 20% de ces nodules se révéleront évolutifs métastatiques (43,44). En dépit de ces constatations, chez des patients présentant des métastases hépatiques d'un cancer colorectal et candidats à une résection, la survie n'était pas significativement différente entre les patients selon de la présence ou non de NPI initiaux, même lorsque ces derniers se révélaient évolutifs (45).

## **1.5. Buts de l'investigation**

Le scanner constitue le pivot central de la décision thérapeutique dans le cadre de l'adénocarcinome pancréatique. Tout l'enjeu réside dans une évaluation complète de l'atteinte initiale afin d'optimiser la prise en charge et de déterminer les patients opérables.

La découverte de nodules ou micronodules pulmonaires chez les patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique lors du bilan initial pose le problème de leur nature, et donc du statut métastatique ou non du patient, contre-indiquant potentiellement le seul traitement actuellement curateur, la chirurgie.

Ce travail est justifié par l'intérêt de connaître la prévalence et le devenir des nodules pulmonaires indéterminés chez les patients pris en charge pour un adénocarcinome du pancréas, notamment en fonction de l'extension tumorale locorégionale initiale.

## **2. PATIENTS ET METHODES**

### **2.1. Patients**

Sur une période comprise entre janvier 2005 et mars 2015, 464 patients ont été pris en charge au CHU de Nantes pour suspicion d'adénocarcinome du pancréas.

Parmi eux, 105 patients pour lesquels un diagnostic d'adénocarcinome était prouvé histologiquement, et pour qui un scanner thoracique initial était disponible ont été inclus. Concernant le scanner initial, un délai d'un mois était toléré par rapport à la date du diagnostic ou du début du traitement. Un suivi scanographique thoracique était également nécessairement requis, avec un intervalle minimal de 3 mois entre les deux premiers examens. Etaient exclus les patients connus pour un autre cancer solide. Les patients aux antécédents de cancer considéré en rémission complète à plus de cinq ans avec normalisation des marqueurs biologiques étaient inclus.

Les patients inclus étaient répartis en fonction des données du bilan initial en quatre groupes selon les critères d'imagerie du MD Anderson (Annexe 1) : tumeur potentiellement résécable, tumeur « borderline », tumeur localement avancée et maladie d'emblée métastatique.

Les données démographiques, cliniques, biologiques, les caractéristiques tumorales, le stade de la maladie et les traitements réalisés ont été recensés.

Les patients étaient régulièrement suivis sur le plan clinique en fonction de leur protocole thérapeutique.

## **2.2. Imagerie et suivi**

Une analyse rétrospective standardisée a été établie et appliquée pour chaque scanner, au bilan initial et lors du suivi. Tous les scanners ont été lus à deux reprises par le même radiologue. La détection des nodules était réalisée en fenêtrage parenchymateux (-1600 UH – 600 UH) sur les coupes natives et à l'aide de reconstructions projectives d'intensité maximale (MIP).

Durant cette étude, les scanners ont été réalisés sur des machines différentes avec des protocoles variables, en raison de la multiplicité des sites et machines au sein de notre structure mais aussi en raison d'imageries réalisées dans d'autres centres et importées sur notre serveur.

Les épaisseurs de coupes variaient de 1 à 8 mm d'épaisseur.

Les énergies étaient comprises entre 100 et 120 kV et les intensités (mAs) variables en fonction de la modulation automatique d'exposition.

Le suivi scanographique n'était pas standardisé. Les scanners étaient réalisés avec des intervalles variant de 3 à 6 mois.

## **2.3. Nodules pulmonaires**

Un nodule pulmonaire indéterminé était défini comme toute opacité nodulaire ou micronodulaire non calcifiée au sein du parenchyme pulmonaire de plus de un millimètre et de moins de trois centimètres, basé sur les recommandations et définitions de la Fleischner Society, qu'il soit solide, partiellement solide ou en verre dépoli et dont les caractéristiques étaient aspécifiques.

Les données radiologiques concernant les nodules pulmonaires indéterminés ont été recensées, incluant le nombre, la taille, la forme (arrondie ou polyédrique - lobulée), les contours (nets ou flous - irréguliers) et leur localisation.

Un nodule pulmonaire était recensé comme ganglion intra-parenchymateux s'il présentait toutes les caractéristiques obligatoires, à savoir une taille infra-centimétrique, de forme triangulaire ou ovoïde, à contact pleural ou à moins de dix millimètres d'un feuillet viscéral et de topographie infra-carinaire.

Les nodules calcifiés étaient recensés en tant que tels.

Tous les nodules présents au bilan initial ou au cours du suivi ont été répertoriés.

La présence ou la survenue de métastases pulmonaires était définie par l'apparition et/ou l'augmentation en nombre et en taille d'au moins deux nodules pulmonaires sur deux imageries consécutives. Quand cela était possible, une biopsie était réalisée.

## **2.4. Méthodologie et statistiques**

Il s'agit d'une étude rétrospective uni-centrique.

Les résumés statistiques sont présentés sous forme d'effectif et de fréquence pour les variables qualitatives, tandis que les variables quantitatives sont présentées à l'aide de leur moyenne ou de leur médiane (premier quartile - troisième quartile). Pour tester les différences entre variables d'intérêt, des tests de Chi 2 pour les variables qualitatives et des tests de Student pour les variables quantitatives ont été réalisés. Pour ajuster les modèles sur les différentes covariables, un modèle de régression logistique a également été appliqué.

Une analyse de survie a également été réalisée, selon la méthode d'estimation de Kaplan-Meier ainsi qu'à l'aide d'un modèle de Cox multivarié pour évaluer l'effet des différentes covariables sur la durée de survie. La durée de survie était répertoriée à partir de la date de chirurgie pour les patients opérés et le diagnostic histologique pour les patients non opérés, jusqu'au décès. Pour les patients dont les données de décès manquaient mais qui se trouvaient en fin de vie ou en prise en charge palliative, la date de dernière consultation était considérée comme fin du suivi. La clôture du suivi a pris fin le 31/07/16.

Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

Les analyses statistiques étaient réalisées à l'aide du tableau Excel, du Logiciel R 3.1.0 et du Logiciel GraphPad Prism6.

## **3. RESULTATS**

### **3.1. Patients**

Sur la période de l'étude, 105 patients présentant l'ensemble des critères ont été inclus.

Le temps médian de suivi de la population était de 14,8 mois (10,3-32,8).

La population était représentée par 64% d'hommes et 36% de femmes, avec un âge moyen de 65,3 ans (valeurs extrêmes comprises entre 31 et 81 ans).

Environ un tiers de la population avait une exposition tabagique (n=37, 35%), qu'elle soit ancienne ou non sevrée.

La grande majorité des cancers étaient localisés en région céphalique (n=82, 78%).

Le grade de différenciation histologique tumoral correspondait, lorsqu'il était disponible, à une tumeur moyennement différenciée dans plus de deux tiers des cas (n=45, 67%).

Selon les critères MD Anderson au terme du bilan initial, la population était composée d'environ 50% des patients porteur d'une tumeur potentiellement résécable (n=52). Six patients étaient classés « borderline » (5%), 26 avaient une maladie localement avancée (25%) et 21 patients étaient d'emblée métastatiques (20%).

Le tableau 1 résume les caractéristiques des patients en fonction du stade initial.

Une exérèse chirurgicale a été réalisée chez 55 patients (52%), comprenant 49 duodéno-pancréatectomies céphaliques et 6 pancréatectomies gauches avec ou sans splénectomie. Les marges chirurgicales étaient positives dans 31% des cas, toutes microscopiques (R1). Il n'y avait pas de marges d'exérèse macroscopiquement envahies (R2).

En préopératoire, aucun des patients résécables n'a reçu de traitement néo-adjuvant.

85% des patients (n=89) ont bénéficié d'une chimiothérapie.

Les différents traitements réalisés sont résumés dans l'annexe 3.

	<b>Résécables</b> n=52 (50%)	<b>« Borderline »</b> n=6 (5%)	<b>Localement avancés</b> n=26 (25%)	<b>Métastatiques</b> n=21 (20%)
Age médian (min-max)	68,3 (41-81)	62,2 (41-81)	62,8 (37-80)	64,4 (47-80)
Tumeur				
Taille (cm)	2,9 (0,5-8)	3,8 (3-5)	4,2 (2,5-8)	4,3 (2-7)
Tête/Isthme	48 (92%)	5 (83%)	18 (69%)	11 (52%)
Pancréas gauche	4 (8%)	1 (17%)	8 (31%)	10 (48%)
Différenciation tumorale				
Bien	10 (19%)	1 (17%)	3 (11,5%)	2 (9,5%)
Moyennement	31 (60%)	2 (33%)	6 (23%)	7 (33%)
Peu	5 (9,5%)	0	1 (4%)	0
NC	6 (11,5%)	3 (50%)	16 (61,5%)	12 (57,5%)
Résection	43 (83%)	3 (50%)	5 (19%)	4 (19%)
Non réséqué	9 (17%)	3 (50%)	21 (81%)	17 (81%)
Marges (si chirurgie)				
R0	32 (74%)	2 (67%)	3 (60%)	1 (25%)
R1	11 (26%)	1 (33%)	2 (40%)	3 (75%)

Tableau 1. Comparaison démographique et clinique des patients en fonction du stade initial, n=105.

## 3.2. Nodules pulmonaires initiaux et métastases pulmonaires

### 3.2.1. Nodules pulmonaires indéterminés initiaux

Dans notre population, 59% (n=62) des patients étaient porteurs au moment du bilan initial d'au moins un nodule pulmonaire indéterminé.

Le tableau 2 résume les caractéristiques initiales des 105 patients, avec et sans NPI.

Données cliniques	Patients avec NPI (n=62)	Patients sans NPI (n=43)	p
Age moyen (min-max)	64 (37-80)	66,5 (41-81)	0,223
Sexe			
Homme	38 (61%)	29 (67,5%)	0,518
Femme	24 (39%)	14 (32,5%)	
Tabac	27 (43,5%)	10 (23%)	0,032
Tumeur			
Tête/Isthme	47 (76%)	35 (81%)	0,495
Pancréas gauche	15 (24%)	8 (19%)	
Taille tumorale moyenne (min-max)	3,6 (0,5-8)	3,3 (1,5-8)	0,183
Grade histologique			
Bien	9 (15%)	7 (15%)	0,926
Moyen	26 (42%)	20 (48%)	
Peu	4 (6%)	2 (2%)	
NC <sup>1</sup>	23 (37%)	14 (35%)	
Marges tumorales <sup>2</sup>			
R0	20 (69%)	18 (69%)	0,983
R1	9 (31%)	8 (31%)	
Statut ganglionnaire positif <sup>2</sup>	21 (72%)	18 (69%)	0,795
Stade tumoral initial			
Résécable	27 (43%)	25 (58%)	0,271
« Borderline »	3 (5%)	3 (7%)	
Localement avancé	16 (26%)	10 (23%)	
Métastatique	16 (26%)	5 (12%)	
Ganglion intra-parenchymateux	20 (32%)	14 (32,5%)	0,974

Tableau 2. Comparaison démographique et clinique des patients avec et sans nodules pulmonaires indéterminés (NPI), n=105.

<sup>1</sup> Différenciation tumorale histologique non connue

<sup>2</sup> Pour les 55 patients opérés (29 patients avec NPI et 26 patients sans NPI)

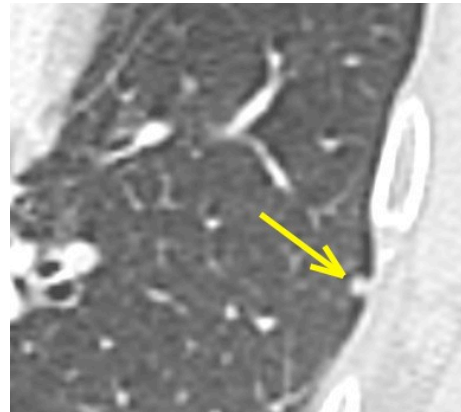


Le nombre moyen de nodules par patient était de 3.

Dans la plupart des cas, les patients avec NPI avaient un (n= 22, 35,5%) ou deux nodules (n=20, 32,3%) et seulement 8 (12,9%) patients présentaient des nodules multiples (supérieur ou égal à 5). Exemple figure 1.

La majorité des patients avaient des nodules infra-centimétriques (n=59, 95%) et seulement 2 avaient des nodules de plus de 2 centimètres.

Figure 1. Micronodule de 2 mm sous-pleural lobaire inférieur gauche, classé indéterminé.



Le tabac était significativement associé à la présence de nodules pulmonaires (p=0,032).

Des ganglions intra-parenchymateux étaient présents chez 32% des patients (n=34).

Trente-trois patients étaient porteurs de nodules calcifiés (31%). Exemples figure 2.

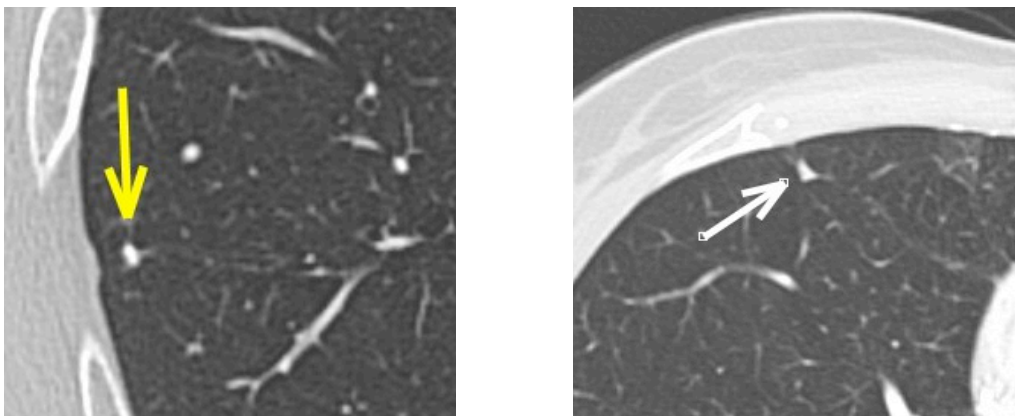


Figure 2. A gauche ; nodule calcifié de 3 mm. A droite ; ganglion intra-parenchymateux.

### 3.2.2. Devenir des nodules pulmonaires initiaux

Au total, 42 patients (40%) ont présenté une évolution métastatique pulmonaire. Seule une biopsie a été réalisée, permettant d'apporter la preuve histologique de localisation secondaire.

Tous stades confondus, 15 (24,2%) des 62 patients avec NPI ont présenté une évolutivité des lésions nodulaires initiales (« NPI évolutifs ») attribuable à une maladie pulmonaire métastatique sur les critères radiologiques. (Figure 3)

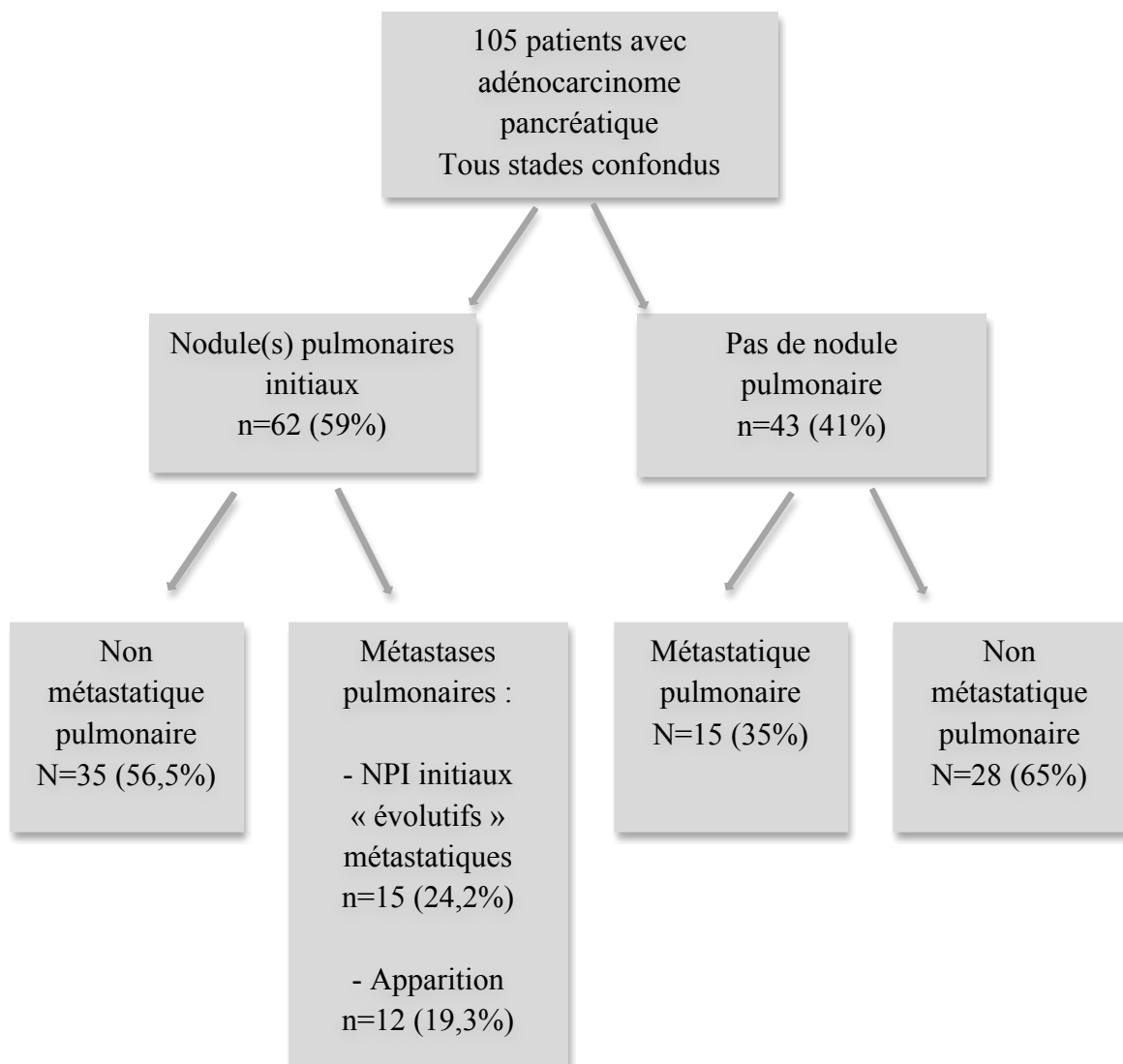


Figure 3. Nodules pulmonaires initiaux et métastases pulmonaires sur l'ensemble de la population

Le taux de NPI initiaux évolutifs était significativement différent en fonction du stade de la maladie au bilan initial entre les patients non métastatiques et les patients métastatiques ( $p=0,033$ ).

Parmi les patients résécables avec NPI, seuls 3 d'entre eux (11%) ont présenté une évolutivité. (Tableau 3)

En comparaison, 33% et 18,7% des patients classés « borderline » ( $n=1$ ) et localement avancés ( $n=3$ ) étaient respectivement concernés et 50% chez les patients métastatiques ( $n=8$ ).

Exemple de NPI évolutif métastatique figure 4.

	<b>Résécables</b> n=52 (50%)	<b>« Borderline »</b> n=6 (5%)	<b>Localement avancés</b> n=26 (25%)	<b>Métastatiques</b> n=21 (20%)
NPI	27 (52%)	3 (50%)	16 (61%)	16 (76%)
NPI non évolutifs	24 (88,9%)	2 (67%)	13 (81,3%)	8 (50%)
NPI évolutifs	3 (11,1%)	1 (33%)	3 (18,7%)	8 (50%)
Métastases pulmonaires	18 (35%)	3 (50%)	12 (46%)	9 (43%)
Délai de survenue de métastase pulmonaire <sup>1</sup>	16,4	14	7,7	4
Ganglion intra-parenchymateux	14 (26,9%)	0	13 (48,1%)	7 (33,3%)

Tableau 3. Comparaison des patients en fonction du stade initial,  $n=105$

<sup>1</sup> Délai d'apparition médian (mois)

Chaque groupe pris isolément, aucune des caractéristiques cliniques ou tumorales initiales n'était prédictive d'une évolutivité nodulaire péjorative.

Au cours du suivi, deux nodules classés initialement comme ganglions intra-parenchymateux (3%) sur les données morphologiques ont progressé et se sont révélés comme évolutifs métastatiques, chez deux patients métastatiques pulmonaires par ailleurs.

Aucun des nodules calcifiés n'a présenté d'évolution au cours du suivi.

Sur l'ensemble de la population, la survenue de métastases pulmonaires a été observée en proportion similaire chez les patients avec NPI (n=27, 40%) et ceux qui ne présentaient pas de NPI (n=15, 35%) (p=0,372). (Figure 3)

Tous stades confondus, il n'y avait pas de différence significative en terme de survenue de métastases en fonction de la présence ou de l'absence de NPI.

Dans la population de patients résécables, la survenue de métastases était comparable entre les patients avec et sans NPI, respectivement (n=9, 33%) versus (n=9, 36%) (p=0,843).

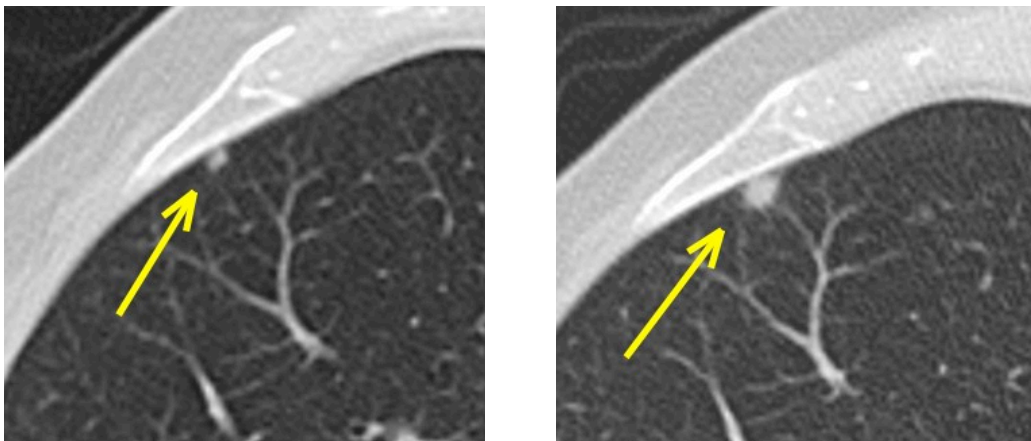


Figure 4. Exemple d'un nodule sous-pleural lobaire moyen de moins de 3 mm, de forme bilobée et de contours flous, évolutif sur le contrôle scanographique.

### 3.2.3. Caractéristiques nodulaires

Cent soixante dix-huit NPI initiaux étaient présents chez 62 patients.

La taille moyenne des NPI initiaux évolutifs métastatiques était de 5 mm (1-30 mm) en comparaison à 2,3 mm (1-9 mm) pour les nodules non évolutifs.

En comparant l'ensemble des nodules évolutifs et non évolutifs, la taille nodulaire initiale était corrélée avec l'évolution des NPI, que ce soit sur une analyse bivariée, ou sur des modèles multivariés ajustés sur les autres variables ( $p < 0,001$ ).

Cependant l'immense majorité des NPI, qu'ils soient évolutifs ou non, mesuraient moins de 10 millimètres. En intégrant uniquement les nodules infra-centimétriques, bien que les patients avec des NPI de moins de 3 mm aient une tendance à une moindre progression métastatique, il n'y avait pas de valeur seuil pour laquelle une métastase serait plus probable.

Les nodules initiaux dont la taille était supérieure à 15 mm se sont révélés métastatiques au cours du suivi, mais ne concernaient que deux patients.

La présence de contours irréguliers était associée à l'évolution métastatique ( $p = 0,051$ ), mais perdait son effet en multivarié.

L'effet global de la forme et de la localisation des nodules sur l'évolution n'était pas significatif.

Cependant, en intégrant les interactions entre les variables dans notre modèle multivarié, le risque d'évolution des NPI était majoré lorsque l'on était en présence de nodules lobulaires avec contours irréguliers (OR 22,3, IC 2,28-250,6,  $p = 0,005$ ).

Un nombre de nodules supérieur à 5 était significativement associé à un risque d'évolution tumorale métastatique pulmonaire quelle que soit la taille (OR 4,5, IC 95 2,6-86,59,  $p = 0,003$ ).

### 3.3. Progression et sites métastatiques

#### 3.3.1. Progression globale

Seuls 7 patients (6,7%) n'ont présenté aucun signe de récurrence clinique, biologique ni morphologique au cours du suivi. Tous ont été opérés, 6 d'entre eux (86%) avaient des marges saines en postopératoire, et quatre n'ont bénéficié d'aucun traitement adjuvant.

Un patient est décédé prématurément en raison de complications postopératoires.

92% des patients (n=97) ont présenté une évolution de la maladie au cours du suivi, avec dans la moitié des cas une récurrence locorégionale associée.

Une atteinte métastatique est survenue chez 92 patients (87%), et s'est avérée de localisations multiples dans la majorité des cas (n=59, 64,2%). (Annexe 4)

Le temps médian de récurrence tumorale, quel que soit le stade initial ou le site de localisation était de 7,1 (3,9-13,1) mois.

Une atteinte métastatique pulmonaire n'était le premier site de localisation à distance que dans 5,2% des cas (n=5). (Tableau 4)

Les sites les plus fréquemment atteints étaient le foie dans 38,2% des cas et la récurrence locorégionale dans 18,5%.

Une atteinte métastatique d'emblée multiple était notée dans un peu plus de 16% des cas.

Premier site de progression	Nombre	%
Récurrence locorégionale	18	18,5
Poumon	5	5,2
Foie	37	38,2
Péritoine	12	12,4
Ganglion à distance	5	5,2
Os	1	1
Multiple	16	16,5

Tableau 4. Premiers sites de progression tumorale

Concernant les 105 patients, 97 présentent une évolution tumorale. 3 patients non renseignés ci-dessus progressent sur la lésion primitive.

### 3.3.2. Métastases pulmonaires

Au cours du suivi, des localisations secondaires pulmonaires ont été objectivées selon les critères radiologiques chez 42 patients (40%). 3 patients (7%) avaient une atteinte métastatique pulmonaire isolée.

Des métastases pulmonaires sont survenues en proportions comparables dans les différentes sous-populations en fonction du stade initial de la maladie. (Tableau 3)

Le délai médian global de l'évolution pulmonaire, quel que soit le statut métastatique par ailleurs était de 10,1 mois (4,8-16,4). Lorsque l'atteinte métastatique était limitée au poumon, le délai médian était de 21,7 mois (19,3-23,7).

Chez les patients résécables, le délai médian d'apparition de métastases pulmonaires était respectivement de 19,5 mois (11-25,9) et 13,8 mois (11,3-22,6) pour les patients avec et sans NPI initiaux. ( $p=0,476$ ).

Dans cette même population, les récurrences pulmonaires survenaient significativement plus tardivement au cours du suivi en comparaison aux métastases hépatiques, avec des délais médians respectifs de 17,9 (11,1-24,3) mois et 6,9 mois (4,3-8,9) ( $p=0,003$ ).

Aucune influence n'apparaissait concernant le taux de CA 19-9 pré-thérapeutique sur la récurrence pulmonaire.

Il n'y avait pas de différence significative sur la survenue de métastase pulmonaire en fonction du statut tabagique ( $p=0,113$ ).

### 3.3.3. Autres sites métastatiques

Les localisations hépatiques étaient les plus fréquemment rencontrées lors de la progression métastatique, avec 64 patients (61%), dont 22% ( $n=14$ ) isolées, alors que dans 78% ( $n=50$ ) l'atteinte était pluri- voire multifocale. (Annexe 4)

Les atteintes péritonéales ( $n=35$ ) et les localisations ganglionnaires ( $n=31$ ) survenaient majoritairement lors d'une évolution pluri-focale.

### 3.4. Survie

La survie globale médiane de l'ensemble de la population était de 14,8 mois (10,4-32,8).

Seuls 21,9% des patients étaient toujours en vie à 3 ans.

La survie à 5 ans était de 7,6% (n=8), tous ayant bénéficié d'une résection chirurgicale, en marges saines dans 75% des cas (n=6).

#### 3.4.1. Survie et NPI

Dans l'analyse des populations en fonction du stade initial, la survie globale n'était pas significativement différente entre les patients avec ou sans NPI initiaux;

- Pour les patients résécables : 24,7 mois (11,8-48) versus 29,3 mois (16,9-37,9) (p=0,93). (figure 5)
- Pour les patients « borderline » : 17,8 mois (17,5-29,7) versus 20,5 mois (17,1-29,9) (p=0,92).
- Chez les patients avec atteinte localement avancée : 12,9 mois (10,5-14) versus 20,6 mois (10,9-29,9) (p=0,11).
- Patients métastatiques : 8,7 mois (5,9-12,3) versus 6,8 mois (5,8-9,2) (p=0,667).

La survie des patients avec NPI n'était pas différente lorsque ceux-ci étaient évolutifs (11,3 mois (7,8-15,2)) en comparaison aux patients avec nodules stables (13,9 mois (10,4-24,7)) (p=0,157).



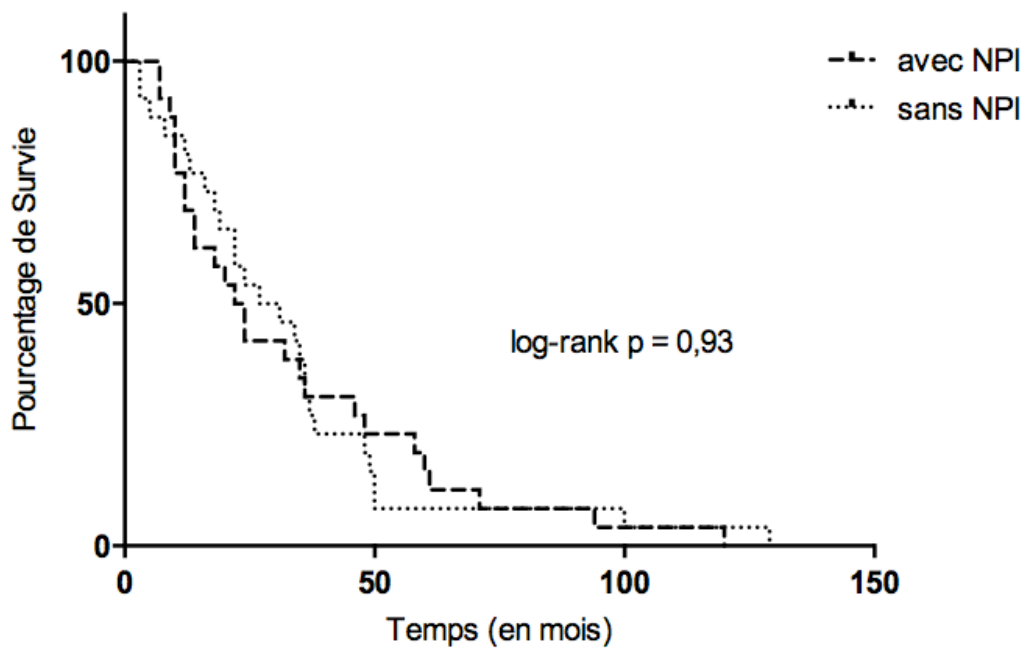


Figure 5. Courbe de survie des patients résecables avec et sans nodules pulmonaires indéterminés (NPI), n=52.

### 3.4.2. En fonction du stade initial

La survie était significativement supérieure pour les patients résecables, avec une médiane de 24,8 mois (13,2 – 47,2), en comparaison aux patients borderlines, localement avancés et ceux d'emblée métastatiques, respectivement de 19,1 mois, 12,4 mois et 8,2 mois. (Figure 6)

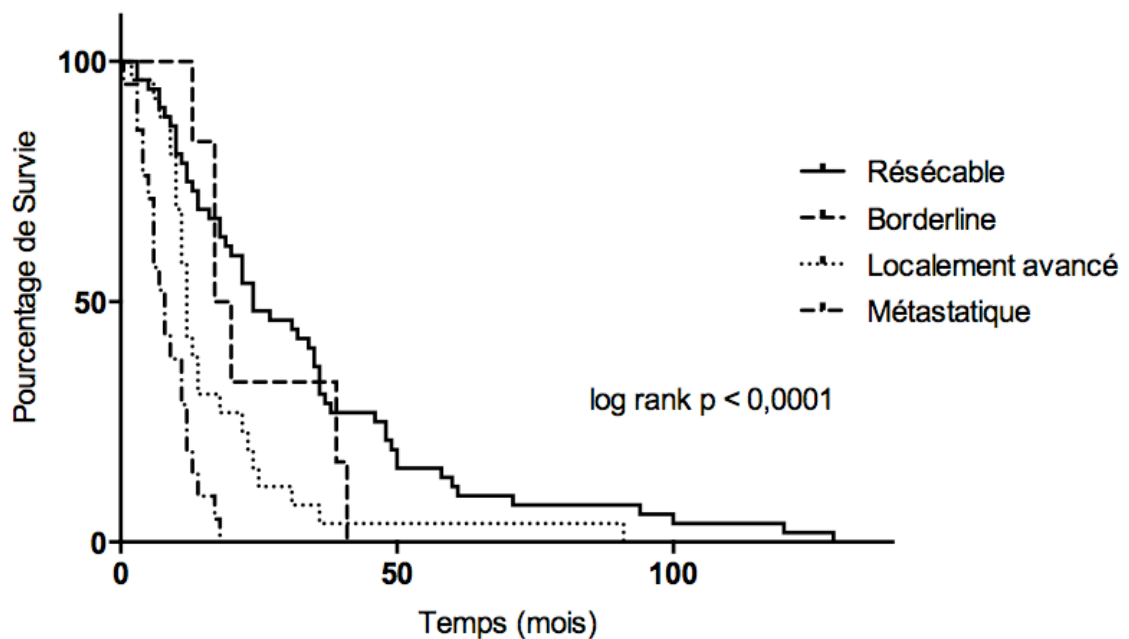


Figure 6. Courbe de survie des patients en fonction du stade initial, n=105.

Parmi les patients initialement résecables, l'absence d'exérèse chirurgicale (n=9) était associée à une survie significativement réduite en comparaison aux patients opérés quel que soit le statut d'exérèse, atteignant 10,4 (9,1-22) mois vs 31,1 (15,7-48,7) mois (p=0,011).

Une résection établie en marges saines (R0) était associée à un taux de survie de 34,8 (17,4-50,4) mois, contre 23 (14,6-34,5) mois pour les patients dont les marges chirurgicales présentaient un envahissement microscopique (R1) (p=0,068).

Pour les tumeurs « borderline », la survie était significativement améliorée lorsqu'une résection chirurgicale était possible : 39,4 (28,6-40,5) mois versus 17,6 (15,7-19) mois pour les non opérés (p=0,005).

<b>Survie</b>	<b>Résecables</b> n=52 (50%)	<b>« Borderline »</b> n=6 (5%)	<b>Localement avancés</b> n=26 (25%)	<b>Métastatiques</b> n=21 (20%)
Globale	24,8	19,1	12,4	8,2
Chirurgie				
Sans résection	10,5	17,6	12,1	8,2
Résection	31,1	39,4	13,9	9,9
R0	34,8	28,6	-	-
R1	23	41,6	-	-
NPI initiaux				
sans	29,3	20,5	20,6	6,8
avec	24,7	17,8	12,9	8,7
Métastases pulmonaires				
sans	30,9	17,8	12,8	7
avec	24,5	20,5	12,1	11,3
Survie sans progression	10,7	12,6	6,5	3,9

Tableau 5. Survies médianes (en mois) des 4 groupes initiaux de patients, n=105.

### 3.4.3. En fonction des sites métastatiques

Tous stades confondus, la survenue de métastases pulmonaires n'était pas associée à une différence de survie, respectivement de 15,9 mois (10,9-25) et 14,8 mois (9,5-35,6) pour les patients avec et sans atteinte pulmonaire ( $p=0,11$ ). (Figure 7 – Tableau 6)

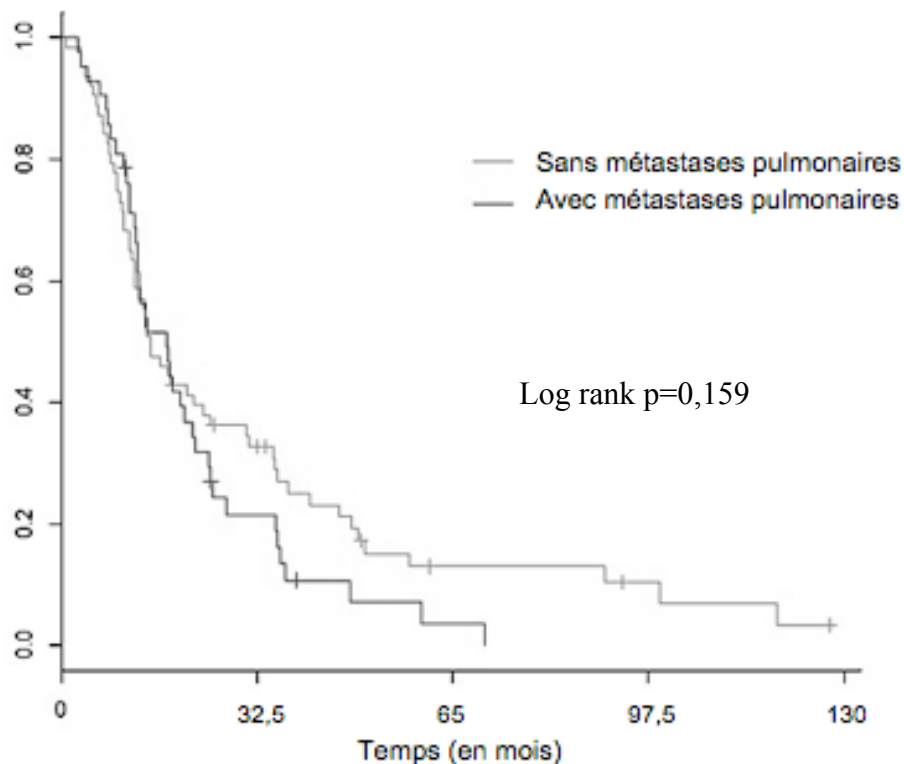


Figure 7. Courbe de survie selon l'existence de métastases pulmonaires,  $n=105$ .

Aucune différence significative de survie n'apparaissait non plus dans chacun des groupes initiaux de patients avec ou sans survenue de métastases pulmonaires (Tableau 5).

Un sous-groupe distinct de patients, pour lesquels une atteinte métastatique pulmonaire était isolée, présentait une survie significativement supérieure (39,4 mois (37,1-43,9)) par rapport aux autres sites atteints isolément.

Les plus faibles taux de survie étaient observés lors de la présence de localisations métastatiques hépatiques (11,9 mois (5,9-14,1)). (Tableau 6)

Quelle que soit l'atteinte métastatique à distance, la présence ou non de métastases pulmonaires n'entraînait pas de différence significative de survie.

	Récidive locorégionale	Métastases pulmonaires	Métastases hépatiques	Carcinose péritonéale	Métastases hépatiques et carcinose	Tous sites métastatiques
Métastases pulmonaires	18,7 n=2	36,06 n=5	17,9 n=12	25 n=3	7,8 n=8	15,9 n=42
Sans métastases pulmonaires	23,24 n=5	NA	11,7 n=14	26,7 n=8	13,9 n=9	14,8 n=55
	NS	NA	NS	NS	NS	NS

Tableau 6: Comparaison des survies médianes (en mois) en fonction des différentes localisations métastatiques corrélées à la présence de métastases pulmonaires, sans tenir compte de la présence de récurrence locorégionale.

NS, non significatif ; NA, non attribué

## **4. DISCUSSION**

La chirurgie constitue actuellement le seul traitement curateur reconnu de l'adénocarcinome pancréatique. Au terme du bilan d'extension, le patient sera considéré comme potentiellement chirurgical en cas de tumeur dite résécable ou « borderline ». La découverte fréquente de nodules pulmonaires chez ces patients pose un vrai problème dans l'orientation thérapeutique. Le doute sur la nature métastatique potentielle de ces nodules va constituer un risque de surévaluation du stade tumoral, pouvant ainsi contre-indiquer une prise en charge chirurgicale.

Il apparaissait donc intéressant d'estimer leur fréquence, leur évolution en fonction du stade locorégional et leur impact sur la survie globale dans cette étude rétrospective.

### **4.1. Prévalence des nodules pulmonaires indéterminés**

La prévalence des nodules pulmonaires indéterminés, quel que soit le contexte, reste sujette à beaucoup de variabilité. Au sein de la population générale, la prévalence de nodules pulmonaires dits « incidentaux » est ainsi rapportée dans 9 à 31% des cas (38,40,46,47). Dans le contexte oncologique, des études récentes chez des sujets ayant un adénocarcinome pancréatique considéré comme résécable ont montré que des NPI étaient détectés chez 18 à 49% d'entre eux (48,49).

Dans notre étude, la prévalence estimée des NPI était de 59%. Ce taux plus important peut être possiblement expliqué par le fait que dans notre population, tous les stades tumoraux étaient considérés avec des patients pouvant être d'emblée au stade métastatique. Limité à la population de patients considérés comme résécables, celui-ci apparaît similaire aux données récentes de la littérature (51%).

Par ailleurs, plus de la moitié des NPI de notre population étaient des micronodules, de taille inférieure ou égale à 3 millimètres, dont on sait qu'il existe une forte variabilité de détection et de sensibilité inter-observateurs.

L'âge élevé de notre population ainsi que de potentiels facteurs environnementaux peuvent eux aussi expliquer cette différence. Il est à noter que dans notre étude le statut tabagique, concernant plus d'un tiers de la cohorte, était significativement associé à la présence de NPI.

## 4.2. NPI et évolution métastatique pulmonaire

Malgré cette prévalence élevée, « l'histoire naturelle » de ces nodules pulmonaires chez les patients avec adénocarcinome pancréatique est mal connue et peu d'études sont rapportées.

Dans notre série, en dépit d'une forte proportion initiale, seul un faible nombre de nodules pulmonaires indéterminés se révélaient évolutifs selon les critères radiologiques et ainsi identifiables comme métastatiques.

Il est surtout intéressant de noter qu'une différence apparaissait entre les différents groupes de patients en fonction du stade local initial. En effet parmi les patients potentiellement résecables, seuls 11% des patients ont présenté une évolutivité des NPI initiaux.

Deux études rétrospectives récentes conduites chez des patients avec cancer résecable se sont intéressées au devenir de ces nodules. L'une, conduite chez 374 patients, rapporte que 16% des 183 patients avec des nodules initiaux de moins de 3 cm ont développé des métastases pulmonaires sur les NPI initiaux au cours du suivi (48). La seconde, ayant intéressé une population de 41 patients avec des NPI infra-centimétriques, retrouvait des nodules évolutifs dans 17% des cas (49).

Les nodules pulmonaires présents lors du bilan initial, chez des patients au stade résecable, seraient donc dans plus de 3 cas sur 4 sans potentiel évolutif. Il est cependant difficile de considérer de manière formelle la nature bénigne de ces nodules stables en l'absence de preuve histologique.

Sur l'ensemble de la population, la survenue globale de métastases pulmonaires au cours du suivi des patients avec cancer pancréatique était de 40%. La fréquence d'évolution métastatique était similaire dans chacune des différentes sous-populations en fonction du statut initial.

Autre fait intéressant de notre étude, il n'y avait pas de différence significative en terme de survenue de métastases pulmonaires entre les patients avec et sans NPI.

Ceci était particulièrement vrai chez les patients résecables, pour lesquels un pourcentage égal de patients avec et sans NPI présentait une évolution métastatique pulmonaire.

Le délai de survenue de métastases pulmonaires était significativement plus long en comparaison des autres sites métastatiques. Parmi les patients résecables, il n'y avait pas de différence significative concernant le délai de survenue de métastases pulmonaires entre les patients avec et sans NPI, même lorsqu'il s'agissait de nodules évolutifs.

Plusieurs études s'étant intéressées à l'évolution métastatique lors de cancer pancréatique en fonction des différents stades tumoraux initiaux notaient également une apparition retardée des métastases pulmonaires (11,50–53).

Dans notre cohorte, en cas de stade métastatique d'emblée, un patient sur deux présentait une évolution des nodules initiaux. Associé au fait que dans cette population de patients le délai d'apparition métastatique était très court (médiane de progression estimée à 3,9 mois), les nodules détectés comme indéterminés pourraient donc correspondre à des métastases déjà constituées.

### **4.3. Caractéristiques nodulaires**

En comparant l'ensemble des nodules évolutifs et non évolutifs, la taille nodulaire initiale était corrélée avec l'évolution des NPI. En effet tous les nodules dont la taille initiale était supérieure à 15 mm se sont révélés métastatiques au cours du suivi.

Cependant en considérant uniquement les nodules infra-centimétriques, le critère de seuil de taille perdait sa significativité. Or ces nodules infra-centimétriques constituent l'immense majorité des nodules détectés (95% dans notre étude) et sont ceux qui posent le plus de problème lors de l'interprétation de nos bilans d'extension.

Bien que les nodules indéterminés initiaux de moins de 3 mm aient une tendance à une moindre progression tumorale, il n'y avait pas de valeur seuil pour laquelle était associée un risque significatif d'évolutivité métastatique. Cette petite taille semble d'application difficile en pratique courante.

Concernant les caractéristiques morphologiques, la présence de contours irréguliers était associée à une évolution métastatique contrairement à la forme et à la localisation des nodules. Cependant, en modèle multivarié, le risque d'évolution des NPI était majoré en cas de nodules lobulaires avec contours irréguliers.

Un nombre de nodules supérieur à 5 était significativement associé à un risque d'évolution tumorale métastatique pulmonaire (OR 4,5, IC 95 2,6-86,59).

Ces constatations morphologiques comme critère prédictif d'évolution métastatique pourrait être une aide lors de la réalisation des examens mais l'applicabilité clinique semble difficile. La taille majoritairement infra-centimétrique des NPI, limitant l'analyse sémiologique, est source d'une grande variabilité inter-observateurs. En effet, dans les deux études précédemment citées, les auteurs ne rapportaient aucune différence morphologique prédictive d'une évolutivité des NPI (48,49).

Les données de notre étude rapportent que deux nodules classés comme ganglions intra-pulmonaires avec l'ensemble des critères, présents chez deux patients évolutifs au niveau pulmonaire par ailleurs, ont progressé en taille et sont devenus reconnaissables comme métastases sur les données radiologiques.

Aucun des nodules calcifiés n'a présenté d'évolution au cours du suivi.

Le meilleur critère de jugement en pratique clinique semble donc pour les NPI de moins d'un centimètre être leur nombre, seul critère facilement accessible et plus facilement comparable.

Malgré leur faible significativité, les données morphologiques ne sont toutefois pas à abandonner, notamment à la recherche d'une autre étiologie telle qu'une lésion primitive pulmonaire dans une population de patients tabagiques.



#### **4.4. NPI, métastases pulmonaires et survie**

En considérant la population des patients considérés résécables, patients pour lesquels des nodules pulmonaires détectés au bilan initial vont présenter un problème dans la suite de la prise en charge, cette étude relève certains points intéressants.

Il n'y avait ainsi pas de différence de survie entre les patients avec ou sans NPI initiaux. Cela peut être attribuable au fait qu'un faible nombre de nodules deviennent évolutifs métastatiques. De plus, un pourcentage similaire de patients avec ou sans NPI a développé une évolution métastatique pulmonaire (48,49).

Ces résultats sont concordants avec les données des études récentes s'étant intéressées à cette même population.

Au vu de ces constatations, il semble qu'il n'y ait pas d'impact en terme de récurrence pulmonaire ni de survie. Cela suggérerait que la présence de NPI ne devrait pas constituer une contre-indication au traitement chirurgical lorsque le stade initial local le permet.

Autre constatation intéressante de cette étude, aucune différence significative de survie globale n'apparaissait entre les patients avec ou sans évolution pulmonaire métastatique. Ceci était vrai quel que soit le statut initial de la maladie.

De plus, la majorité des patients qui ont progressé au niveau pulmonaire ont été traités par chimiothérapie et ne présentaient, à groupes métastatiques comparables, aucune différence significative en terme de survie en comparaison des autres patients lorsque des métastases pulmonaires étaient présentes ou non.

Les données récentes de la littérature révèlent un intérêt actuel porté sur le sujet et tendent à confirmer nos données. Chez les patients résécables, des études rétrospectives s'intéressant aux types d'évolution métastatique et à la survie notaient que la présence de métastases pulmonaires isolées était associée à une survie significativement prolongée en comparaison des autres sites, estimée de 28 à 40 mois (48,49,51,54).

Sur les populations de patients avec atteinte localement avancée ou d'emblée métastatique, un meilleur pronostic est également rapporté lors de localisations pulmonaires isolées (52,53,55).

Dans notre étude, les patients pour lesquels une évolution métastatique pulmonaire était isolée représentaient une sous-population particulière avec une survie significativement prolongée (36 mois).

Le développement de métastases pulmonaires ne semble donc pas influencer la survie des patients avec cancer du pancréas, quel que soit le stade de la maladie.

#### **4.5. Adénocarcinome pancréatique et métastases**

L'immense majorité des patients présentant un cancer du pancréas va développer une évolution tumorale locale ou métastatique.

L'hétérogénéité en terme de survie et la variabilité des organes atteints lors de l'évolution tumorale métastatique rend difficile l'appréciation précise des causes réelles de décès et donc de potentiels facteurs confondants. Cependant, l'atteinte métastatique pulmonaire semble constituer une entité particulière avec un pronostic différent, pouvant relever de facteurs ou de mécanismes de dissémination distincts.

Une meilleure compréhension de cette différence pourrait aider à identifier les anomalies associées à cette agressivité tumorale.

#### **4.6. A propos des patients « borderline »**

Des limites à notre étude concernant cette sous-population sont importantes en raison d'un nombre restreint de patients. Les résultats, à prendre avec précaution, montrent toutefois que l'accès à une résection chirurgicale (qu'elle soit R0 ou R1) après traitement néo-adjuvant chez ces patients augmente la survie.

Compte tenu des données précédemment décrites, il semblerait que la présence de NPI chez ce groupe de patients ne devrait pas non plus faire reconsidérer la chirurgie.

## 4.7. Limites

Comme toute revue rétrospective, plusieurs limites peuvent être imputées à cette étude.

Premièrement le mode de sélection des patients était basé sur l'obtention d'une preuve histologique ainsi qu'un bilan scanographique thoracique initial. Un nombre important de patients a ainsi été exclu contribuant ainsi à une perte de données.

D'autre part, la recherche de NPI ainsi que de l'apparition de métastases a été réalisée et appréciée par un seul relecteur. Malgré une double lecture, une part d'erreur et de jugement peut être à l'origine d'une variabilité. De même, la grande disparité en terme de protocole concernant les scanners réalisés sur une large période et des sites hospitaliers différents, notamment en terme d'épaisseur de coupe, pourrait être à l'origine d'une sous-estimation des NPI.

Le critère de développement de métastases pulmonaires était déterminé dans la quasi-totalité des cas sur les données morphologiques et seulement un patient a bénéficié d'une biopsie, entraînant une probabilité de surestimation ou de sous-estimation du pourcentage réel de métastases pulmonaires. La présence d'un nodule pulmonaire unique peut en effet faire discuter la présence d'un cancer broncho-pulmonaire primitif.

Enfin, des facteurs confondants en terme de survie ont pu intervenir, du fait de données manquantes sur les causes primaires de décès.

## 5. CONCLUSION

Les meilleures chances de survie pour les patients présentant un adénocarcinome pancréatique sont le diagnostic précoce et une prise en charge chirurgicale carcinologique. A ce jour, la chirurgie est limitée aux lésions primitives localement résecables en l'absence de localisation métastatique à distance, rendant impérative et primordiale une bonne évaluation tumorale initiale.

Au cours du bilan initial, tous stades de la maladie inclus, la présence d'au moins un NPI était observée dans plus de la moitié des cas.

La présence de plus de 5 nodules était associée à un risque de métastases pulmonaires et tous les NPI supérieurs à 15 mm étaient considérés comme métastatiques dans l'évolution de la maladie.

Ni la présence de NPI ni l'évolution métastatique pulmonaire n'étaient associées à une diminution de la survie chez les patients résecables. De plus, au sein de cette population particulière, seuls 11% des NPI se révélaient évolutifs, identifiés comme une atteinte métastatique.

Quel que soit le stade initial de la maladie, la survie des patients qui développaient une évolution métastatique pulmonaire n'était pas diminuée en comparaison des autres sites métastatiques. Une survie prolongée était même notée chez les patients avec atteinte secondaire pulmonaire isolée.

La présence de nodules pulmonaires indéterminés lors du bilan initial chez les patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique ne devrait donc pas influencer sur les considérations chirurgicales potentielles en cas de tumeur localement résecable.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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.
2. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, Kraft P, Mendelsohn JB, Hartge P, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol*. 2009 Aug 15;170(4):403–13.
3. Vrieling A, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Michaud DS, Severinsen MT, Overvad K, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2010 May 15;126(10):2394–403.
4. Huggett MT, Pereira SP. Diagnosing and managing pancreatic cancer. *The Practitioner*. 2011 Aug;255(1742):21–5, 2–3.
5. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, et al. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013 Sep;63(5):318–48.
6. ©Les cancers en France, Les Données, INCa, édition 2013.
7. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374–403.
8. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Feb;64(1):9–29.
9. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):23–34.
10. Benassai G, Quarto G, Perrotta S, Furino E, Benassai GL, Amato B, et al. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma--Surgical treatment. *Int J Surg Lond Engl*. 2015 Sep;21 Suppl 1:S1-3.
11. Katz MHG, Wang H, Fleming JB, Sun CC, Hwang RF, Wolff RA, et al. Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2009 Apr;16(4):836–47.
12. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1605–17.
13. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Jun;3(2):105–19.
14. Haute Autorité de Santé – guide ALD 30 - novembre 2010 : Cancer du pancréas.
15. Tamm EP, Balachandran A, Bhosale PR, Katz MH, Fleming JB, Lee JH, et al. Imaging of pancreatic adenocarcinoma: update on staging/resectability. *Radiol Clin North Am*. 2012 May;50(3):407–28.

16. Pietryga JA, Morgan DE. Imaging preoperatively for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2015 Aug;6(4):343–57.
17. Guide pratique d'imagerie diagnostique à l'usage des médecins radiologues. Société Française de Radiologie, juin 2009, page 145. Guide protocole TDM.
18. Wong JC, Lu DSK. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2008 Dec;6(12):1301–8.
19. Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, Choi H, David C, DuBrow RA, et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Mar;182(3):619–23.
20. Manak E, Merkel S, Klein P, Papadopoulos T, Bautz WA, Baum U. Resectability of pancreatic adenocarcinoma: assessment using multidetector-row computed tomography with multiplanar reformations. *Abdom Imaging*. 2007 Oct 13;34(1):75–80.
21. Brennan DDD, Zamboni GA, Raptopoulos VD, Kruskal JB. Comprehensive Preoperative Assessment of Pancreatic Adenocarcinoma with 64-Section Volumetric CT. *RadioGraphics*. 2007 Nov 1;27(6):1653–66.
22. 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 JMRI*. 2009 Sep;30(3):586–95.
23. Lopez Hänninen E, Amthauer H, Hosten N, Ricke J, Böhmig M, Langrehr J, et al. Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography. *Radiology*. 2002 Jul;224(1):34–41.
24. Shrikhande SV, Barreto SG, Goel M, Arya S. Multimodality imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a review of the literature. *HPB*. 2012 Oct;14(10):658–68.
25. Kartalis N, Lindholm TL, Aspelin P, Permert J, Albiin N. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreas tumours. *Eur Radiol*. 2009 Mar 24;19(8):1981–90.
26. Tapper EB, Martin D, Adsay NV, Kooby D, Kalb B, Sarmiento JM. An MRI-driven practice: a new perspective on MRI for the evaluation of adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2010 Aug;14(8):1292–7.
27. Lee JK, Kim AY, Kim PN, Lee M-G, Ha HK. Prediction of vascular involvement and resectability by multidetector-row CT versus MR imaging with MR angiography in patients who underwent surgery for resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Radiol*. 2010 Feb;73(2):310–6.
28. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 May;170(5):1315–22.
29. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, McGreevy K, Howard T, Imperiale TF, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med*. 2004 Nov 16;141(10):753–63.
30. Kitano M, Kudo M, Yamao K, Takagi T, Sakamoto H, Komaki T, et al. Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol*. 2012 Feb;107(2):303–10.

31. Gincul R, Palazzo M, Pujol B, Tubach F, Palazzo L, Lefort C, et al. Contrast-harmonic endoscopic ultrasound for the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: a prospective multicenter trial. *Endoscopy*. 2014 May;46(5):373–9.
32. Puli SR, Bechtold ML, Buxbaum JL, Eloubeidi MA. How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass?: A meta-analysis and systematic review. *Pancreas*. 2013 Jan;42(1):20–6.
33. Pery C, Meurette G, Ansquer C, Frampas E, Regenet N. Role and limitations of 18F-FDG positron emission tomography (PET) in the management of patients with pancreatic lesions. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2010 Sep;34(8–9):465–74.
34. Kauhanen SP, Komar G, Seppänen MP, Dean KI, Minn HR, Kajander SA, et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2009 Dec;250(6):957–63.
35. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, Benson AB, Casper ES, Chiorean EG, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2014 Aug;12(8):1083–93.
36. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, Xiong HQ, Crane CH, Wang H, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol*. 2006 Aug;13(8):1035–46.
37. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008 Mar;246(3):697–722.
38. MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2005 Nov;237(2):395–400.
39. Hall WB, Truitt SG, Scheunemann LP, Shah SA, Rivera MP, Parker LA, et al. The prevalence of clinically relevant incidental findings on chest computed tomographic angiograms ordered to diagnose pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2009 Nov 23;169(21):1961–5.
40. Burt JR. Incidental Findings on Cardiac Multidetector Row Computed Tomography Among Healthy Older Adults<sub>title>Prevalence and Clinical Correlates</sub>. *Arch Intern Med*. 2008 Apr 14;168(7):756.
41. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Sloan JA, Sykes A-M, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology*. 2003 Mar;226(3):756–61.
42. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC, American College of Chest Physicians. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl):94S–107S.
43. Nordholm-Carstensen A, Jorgensen LN, Wille-Jørgensen PA, Hansen H, Harling H. Indeterminate Pulmonary Nodules in Colorectal-Cancer: Do Radiologists Agree? *Ann Surg Oncol*. 2015 Feb;22(2):543–9.
44. Varol Y, Varol U, Karaca B, Karabulut B, Sezgin C, Uslu R. The frequency and significance of radiologically detected indeterminate pulmonary nodules in patients with colorectal cancer. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent*. 2012;21(5):457–61.

45. Gomez D, Kamali D, Dunn WK, Beckingham IJ, Brooks A, Cameron IC. Outcomes in patients with indeterminate pulmonary nodules undergoing resection for colorectal liver metastases. *HPB*. 2012 Jul;14(7):448–54.
46. Furtado CD, Aguirre DA, Sirlin CB, Dang D, Stamato SK, Lee P, et al. Whole-body CT screening: spectrum of findings and recommendations in 1192 patients. *Radiology*. 2005 Nov;237(2):385–94.
47. Gould MK, Tang T, Liu I-LA, Lee J, Zheng C, Danforth KN, et al. Recent Trends in the Identification of Incidental Pulmonary Nodules. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Nov 15;192(10):1208–14.
48. Poruk KE, Kim Y, Cameron JL, He J, Eckhauser FE, Rezaee N, et al. What is the Significance of Indeterminate Pulmonary Nodules in Patients Undergoing Resection for Pancreatic Adenocarcinoma? *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2015 May;19(5):841–7.
49. Chang ST, Nguyen DC, Raptis C, Menias CO, Zhou G, Wang-Gillam A, et al. Natural history of preoperative subcentimeter pulmonary nodules in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Ann Surg*. 2015 May;261(5):970–5.
50. Wangjam T, Zhang Z, Zhou XC, Lyer L, Faisal F, Soares KC, et al. Resected pancreatic ductal adenocarcinomas with recurrence limited in lung have a significantly better prognosis than those with other recurrence patterns. *Oncotarget*. 2015 Nov 3;6(34):36903–10.
51. Yamashita K, Miyamoto A, Hama N, Asaoka T, Maeda S, Omiya H, et al. Survival Impact of Pulmonary Metastasis as Recurrence of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Dig Surg*. 2015;32(6):464–71.
52. Peixoto RD, Speers C, McGahan CE, Renouf DJ, Schaeffer DF, Kennecke HF. Prognostic factors and sites of metastasis in unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Med*. 2015 Aug;4(8):1171–7.
53. Claire D, Marine G, Aurélie A, Olivier T, Sandrine O-T, Flora P, et al. Heterogeneity of metastatic pancreatic adenocarcinoma: lung metastasis show better prognosis than liver metastasis; a casecontrol study. *Oncotarget* [Internet]. 2014 Nov 9 [cited 2016 Oct 9]; Available from: <http://www.oncotarget.com/abstract/9861>
54. Chen KT-K, Singla S, Papavasiliou P, Arrangoiz R, Gaughan JP, Hoffman JP. Patterns of recurrence and outcomes in pancreatic cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2016 Oct 9];31(suppl 4; abstr 234). Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/105288-133>
55. Kruger S, Haas M, Burger PJ, Ormanns S, Modest DP, Westphalen CB, et al. Isolated pulmonary metastases define a favorable subgroup in metastatic pancreatic cancer. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2016 Aug;16(4):593–8.



# ANNEXES

## Annexe 1. Critères de résecabilité du MD ANDERSON

Critères du MD Anderson (35)				
Vaisseaux	Résécable	Borderline	Localement Avancé	
Artères	Artère mésentérique supérieure	Pas d'extension	Contact $\leq 180^\circ$	Contact $\geq 180^\circ$
	Tronc coeliaque	Pas d'extension	Pas d'atteinte coeliaque, splénique ou gastrique gauche	Englobement sans reconstruction chirurgicale possible
	Artère hépatique commune	Pas d'extension	Contact ou engainement court	
Veines	Veine mésentérique supérieure / Veine porte	Pas d'extension	Occlusion/Sténose courte Accessible à une reconstruction chirurgicale	Englobement sans reconstruction chirurgicale possible

## Annexe 2. Classification TNM du cancer du pancréas (UJCC 2009, 7<sup>e</sup> version)

<b>T - Tumeur primitive</b>	
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée au pancréas, < ou = 2cm dans son plus grand diamètre
T2	Tumeur limitée au pancréas, > 2cm dans son plus grand diamètre
T3	Tumeur étendue au-delà du pancréas, mais sans envahir le tronc coeliaque ni l'artère mésentérique supérieure
T4	Tumeur envahissant le tronc coeliaque ou d'artère mésentérique supérieure
<b>N - Adénopathies régionales</b>	
Nx	Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
N1	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N2	Adénopathies régionales métastatiques
<b>M - Métastases</b>	
Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases
M1	Pas de métastases à distance
M2	Présence de métastase(s) à distance

<b>Synthèse des stades tumoraux</b>			
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T1-T3	N1	M0
Stade III	T4	tout N	M0
Stade IV	M1 quelque soit T et N		

### Annexe 3. Tableau récapitulatif des traitements de la population

	Résecables n=52	Borderline n=6	Localement avancés n=26	Métastatiques n=21	Total
<b>Chirurgie, n (%)</b>	43 (83)	3 (50)	5 (19)	4 (19)	55 (52)
Duodénopancréatectomie	40 (93)	3 (100)	4 (80)	1 (25)	48 (87)
Pancréatectomie gauche	3 (7)	0	1 (20)	3 (75)	7 (13)
Non réséqué	9 (17) <sup>1</sup>	3 (50)	21 (81)	17 (81)	50 (48)
<b>Traitement néo-adjuvant, n (%)</b>	0	4 (66)	-	-	4 (4)
Radiochimiothérapie	0	4	-	-	
<b>Traitement adjuvant</b>	29 (67)	1 (33)	-	-	30 (29)
Gemzar	21 (72)	1 (100)			
Autres	8 (28)	-			
Absence de traitement	14 (33) <sup>2</sup>	2	-	-	
<b>Traitement adjuvant et/ou première ligne, n (%)</b>	41(79)	6 (100)	24 (92)	18 (86)	89 (85)
Chimiothérapie	40 (97,5)	5 (83)	20 (83)	18 (100)	83 (93)
Gemzar	28 (70)	3 (60)	11 (55)	12 (67)	
Folfirinox	3 (7,5)	2 (40)	9 (45)	4 (22)	
Autres	9 (22,5)	1 (20)	0	2 (11)	
Radiochimiothérapie	1 (2,5)	1 (17)	4 (17)	0	6 (7)
<b>Traitement de deuxième ligne, n (%)</b>	28 (54)	4 (66)	17 (65)	8 (38)	57 (54)
Chimiothérapie	26 (93)	4 (100)	14 (82)	8 (100)	52 (91)
LV5-FU-Cisplatine	10 (38)	2 (50)	4 (29)	3 (37,5)	
Gemzar	8 (31)	2 (50)	7 (50)	2 (25)	
Folfirinox	3 (11,5)	0	2 (14)	0	
Autres	5 (19,5)	0	1 (7)	3 (37,5)	
Radiochimiothérapie	2 (7)	0	3 (8)	0	5 (9)
<b>Traitement de troisième ligne, n (%)</b>	15 (29)	1 (16)	7 (27)	3 (14)	26 (25)
Chimiothérapie	14 (93)	0	6 (86)	3 (100)	23 (88)
LV5-FU-Cisplatine	7 (50)	0	1 (17)	2 (66)	
Gemzar	3 (21,5)	0	2 (33)	0	
Folfox	3 (21,5)	0	0	0	
Autres	1 (7)	0	3 (50)	1 (33)	
Radiochimiothérapie	1 (7)	1 (100)	1 (14)	0	3 (12)

Tableau résumé des traitements des 105 patients [n (%)]

<sup>1</sup> Patients récusés: 6 lors de l'exploration par laparoscopie (5 métastases et 1 localement avancé) et 3 contre-indications anesthésiques

<sup>2</sup> Absence de traitement adjuvant: 11 non indiqués lors de RCP, 1 refus et deux complications biliaires. 4 ont eu par la suite une chimio en 1ere ligne métastatique

## Annexe 4. Types de progression et sites métastatiques

Type de progression tumorale	Nombre de patients	%
Récidive locorégionale	52	49,5
Seule	5	9,6
Avec métastases	47	90,4
Développement de métastases		
Oui	92	87
Non	13	13
Nombre de sites métastatiques		
Unique	33	35,8
Multiples	59	64,2

### Sites de progression

	Sans récidive locorégionale		Récidive locorégionale		Total
	Unique	Multiples	Unique	Multiples	
Poumon	3	15	2	22	42
Foie	12	20	2	30	64
Péritoine	4	12	4	15	35
Ganglionnaire à distance	3	3	4	20	30
Os	-	5	-	4	9
Cerveau	-	1	-	1	2
Estomac	-	-	1	-	1

Types de progression tumorale et sites métastatiques concernant l'ensemble de la population (n=105)

## **SERMENT MEDICAL**

**Au moment d'être admis (e) 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.**

**Admis (e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 déshonoré (e) et méprisé (e) si j'y manque.**

**Vu, le Président du Jury,**  
(tampon et signature)

**Vu, le Directeur de Thèse,**  
(tampon et signature)

**Vu, le Doyen de la Faculté,**  
(tampon et signature)

## Fréquence et impact décisionnel des nodules pulmonaires indéterminés lors du bilan d'extension initial des adénocarcinomes pancréatiques.

---

### RESUME

**Introduction** - La découverte de nodules pulmonaires indéterminés (NPI) au bilan initial des patients pris en charge pour un adénocarcinome du pancréas pose un problème dans l'orientation thérapeutique. Nous proposons d'évaluer leur fréquence, leur évolution en fonction du stade locorégional initial et leur impact sur la survie globale.

**Méthode** - Tous les patients pris en charge pour adénocarcinome pancréatique, quel que soit le stade, ont été recensés entre 2005 et 2015. Les patients étaient répartis au stade initial en fonction des critères de résecabilité du MD Anderson. La présence, les caractéristiques radiologiques et le profil évolutif des NPI ont été étudiés. La survie globale des différents groupes était analysée.

**Résultats** - 105 patients avec suivi scanographique thoracique ont été inclus. 52 (50%) étaient potentiellement résecables au bilan initial. La présence de NPI était détectée chez 62 patients (59%). Seul le tabac était associé à la présence de NPI. Parmi les patients résecables, 9 (33%) patients avec NPI ont présenté une évolution métastatique pulmonaire (vs 36% sans NPI) et seuls 11% des NPI initiaux étaient évolutifs. Chez ces mêmes patients, il n'y avait pas de différence de survie (24,7 mois avec NPI *versus* 29,3 mois sans NPI,  $p=0,93$ ). Un nombre de nodules supérieur ou égal à 5 était significativement associé à un risque évolutif (OR 4,5, IC 2,6-86,6,  $p=0,05$ ).

La survenue de métastases pulmonaires n'influençait pas la survie, quel que soit le stade de la maladie.

**Conclusion** - Ni la présence de NPI au bilan initial ni l'évolution métastatique pulmonaire n'étaient associées à une diminution de survie chez les patients résecables. Chez ces patients, seulement 1 NPI sur 10 s'est révélé métastatique. La présence de nodules pulmonaires indéterminés lors du bilan initial chez les patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique ne devrait donc pas influencer sur les considérations chirurgicales potentielles en cas de tumeur localement résecable.

---

### MOTS-CLES

Adénocarcinome pancréatique ; Nodule pulmonaire ; Métastase pulmonaire.